Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Charakterisierung von zwei verschiedenen autoimmunen Lebererkrankungen mit Hilfe spezifischer serologischer Marker

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
JOACHIM STRIENZ
aus Stuttgart

1984

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546518_0001

Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Charakterisierung von zwei verschiedenen autoimmunen Lebererkrankungen mit Hilfe spezifischer serologischer Marker

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
JOACHIM STRIENZ
aus Stuttgart

1984

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. P. A. Berg
2. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Dölle

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Inhaltsverzeichnis

Teil I
Klinik und Serologie einer hypergammaglobulinämischen chronisch aktiven Hepatitis mit Nachweis von Leber-Pankreas-spezifischen komplementbindenden Autoantikörpern.

	Seite
Einleitung	1
Patientenkollektiv	9
Methoden	14
Klinik	16
1. Histologischer Erstbefund	16
2. Klinische Untersuchungsbefunde	20
3. Bilirubinwerte bei Krankheitsbeginn	23
4. Alkalische Phosphatase bei Krankheitsbeginn	24
5. Transaminasen bei Krankheitsbeginn	26
6. Gamma-Globuline bei Krankheitsbeginn	29
7. Quantitative Bestimmung der Immunglobuline	30
IgA	30
IgM	32
IgG	33
8. Blutsenkungsgeschwindigkeit	35
9. Antikörpermuster	36
10. Hepatitis-Serologie	42
11. Nachweis von Immunkomplexen	42
12. Der Krankheitsverlauf	44
13. Der Einfluß der immunsuppressiven Therapie	60
14. Abgrenzung von der klassischen lupoiden Hepatitis	64
Diskussion	66
Zusammenfassung	75
Literaturverzeichnis	78

Teil II

Klinik und Serologie einer AMA-positiven cholestatisch verlaufenden chronischen Lebererkrankung mit Nachweis von komplementbindenden Autoantikörpern gegen das Mischform-Antigen II.

	Seite
Einleitung	87
Patientenkollektiv	97
Methoden	101
Klinik	102
1. Verhalten der alkalischen Phosphatase	103
2. Bilirubinwerte	104
3. Transaminasen (GOT)	106
4. Cholesterinwerte	108
5. Gamma-Globuline	109
6. Quantitative Bestimmung der Immunglobuline	111
IgM	111
IgG	113
IgA	113
7. Antikörpermuster	116
8. Nachweis von Immunkomplexen	120
9. Hepatitis-Serologie	121
10. Histologische Befunde	121
11. Der Krankheitsverlauf	126
12. Die Rolle der immunsuppressiven Therapie	146
13. Abgrenzung von der klassischen PBC	152
Diskussion	166
Zusammenfassung	175
Literaturverzeichnis	177

Abkürzungen

AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
CAH II_a	Chronisch aktive Hepatitis mit geringer entzündlicher Aktivität
CAH II_b	Chronisch aktive Hepatitis mit starker entzündlicher Aktivität
CPH	Chronisch persistierende Hepatitis
FIAX	Fluorometrischer Immunoassay
IFL	Immunfluoreszenz
KBR	Komplementbindungsreaktion
LMA	Lebermembran-Antikörper
LP-Antikörper	Leber-Pankreas-spezifischer Antikörper
LSP	Leber-spezifisches Protein
MF I	Mischform I (insensitive Mischform)
MF II	Mischform II (sensitive Mischform)
MF-Ag I	Mischform-Antigen I
MF-Ag II	Mischform-Antigen II
PBC	Primär biliäre Zirrhose
s	Standardabweichung
SMA	Antikörper gegen glatte Muskulatur
SMPs	Submitochondriale Partikel
$\bar{x}$	Mittelwert

Teil I

Klinik und Serologie einer hypergammaglobulinämischen chronisch aktiven Hepatitis mit Nachweis von Leber-Pankreas-spezifischen komplementbindenden Autoantikörpern.

Einleitung

Der klinische Begriff der chronischen Hepatitis schließt Erkrankungen unterschiedlicher Ursachen ein:

1. Virale Hepatitis (Hepatitis B, Non-A / Non-B Hepatitis)

2. Medikamentöse Hepatitis (Oxyphenisatin, alpha-Methyldopa)

3. Metabolische Hepatitis (M. Wilson, $alpha_1$-Antitrypsin-Mangel)

4. Autoimmune Hepatitis (lupoide Hepatitis)

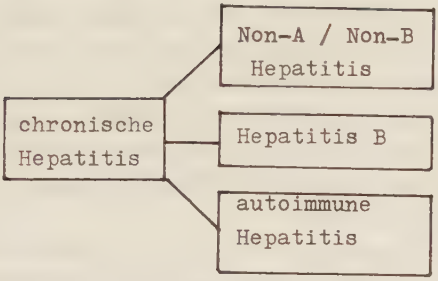
Nach dem zeitlichen Ablauf wird eine Hepatitis in den ersten drei Monaten als akut, vom 4. bis 6. Monat als protrahiert und erst nach mehr als sechs Monaten Dauer als chronisch bezeichnet (15).
Nach der Definition der Studiengruppe der European Association for the Study of the Liver wird heute eine chronisch persistierende und eine chronisch aktive (aggressive) Hepatitis unterschieden (21). Diese Einteilung orientiert sich nach morphologischen Kriterien:
Während die chronisch persistierende Hepatitis als eine vorwiegend auf das Portalfeld beschränkte lymphozytäre Entzündung erscheint, wobei die Grenzlamelle intakt bleibt, greifen die entzündlichen Infiltrate bei der chronisch aktiven Hepatitis von den Portalfeldern auf die angrenzenden Leberläppchen über.

UNIV. LEIDEN BIBL.

Dabei kommt es zur Ausbildung von Piecemeal-Nekrosen. Unter dem Begriff Piecemeal-Nekrose versteht man ein langsames Untergehen kleiner Gruppen von peripherolobulären Leberzellen. Dichte Infiltrate aus Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten breiten sich zungenförmig im periportalen Parenchym aus. Dabei wird die Grenzlamelle zerstört (47).
Im Hinblick auf Prognose und Therapie der chronisch aktiven Hepatitis sind international zwei Aktivitätsgrade vorgeschlagen worden: (21)

CAH II_a: Chronisch aktive Hepatitis mit geringer Aktivität und ausschließlich periportalen Piecemeal-Nekrosen.
CAH II_b: Chronisch aktive Hepatitis mit starker Aktivität und mit periportalen und periseptalen Piecemeal-Nekrosen.

Die Folgen der Piecemeal-Nekrosen sind periportale, aktive Bindegewebssepten, die das Leberparenchym von der Peripherie her durchziehen und Portalfelder untereinander oder Portalfeld und Zentralvene verbinden und somit zu einer gestörten Läppchenarchitektur führen.
Im Gegensatz zur akuten Virushepatitis, bei der läppchenzentrale Parenchymschädigungen vorherrschen, sind die Veränderungen bei der autoimmunen Hepatitis meist regellos über die Läppchen verteilt (7, 10).
Dieser pathologisch-anatomischen Einteilung kann man eine immunologische Klassifizierung gegenüberstellen, die versucht, aufgrund der Verteilung ätiologischer Markerantigene, wie z. B. des Hepatitis-B-Antigens, chronische Hepatitiden nach der Ätiologie aufzuschlüsseln.
Dabei ist die Unterscheidung von chronischer Virushepatitis und autoimmuner chronischer Hepatitis von praktischer Bedeutung für die Klinik.



Während das Hepatitis - B - Antigen und Antikörper gegen Hepatitis B im Radioimmunoassay aufgedeckt werden können, muss die Diagnose der Non-A / Non-B Hepatitis vorerst per exclusionem gestellt werden. (12)
Vor allem bei autoimmunen Hepatitiden gelingt durch immunfluoreszenzserologische Methoden der Nachweis von Gewebsantikörpern, die als Marker eines chronisch fortschreitenden Prozesses aufgefaßt werden können. Sie sind organunspezifisch, das heißt, nicht leberspezifisch.
Es sind dies drei verschiedene Antikörper, die bei der chronischen Hepatitis vorkommen:

Antikörper gegen Kerne (ANA)
Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA)
Antikörper gegen Mitochondrien (AMA)

Letztere findet man vor allem bei cholestatisch verlaufenden chronischen Hepatitiden und der chronisch destruierenden nichteitrigen Cholangitis (Frühstadium der primär biliären Zirrhose), während bei der klassischen chronisch aktiven (lupoiden) Hepatitis vorwiegend Antikörper gegen Kerne und glatte Muskulatur vorkommen. (3, 4, 8, 9, 22)

Gabbiani at al. konnten zeigen, daß die Antikörper gegen glatte Muskulatur in Seren von Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis gegen das kontraktile Protein Aktin gerichtet sind (24). Dieses Antigen kommt z. B. in der glatten Muskulatur von Myoepithelien, in Drüsen, in der muskularis mukosae und in der glatten Muskulatur von Gefäßen vor. Aktin wird auch im kontraktilen Netzwerk in unmittelbarer Nähe der Hepatozytenzellmembran gefunden (26).
Bei autoimmunen Hepatitiden sind die Antikörper gegen Aktin ausschließlich vom IgG-Typ.
Da bei der akuten Virushepatitis die Antiaktin-Antikörper vom IgM-Typ sind und bei nichthepatischen Krankheiten und Kollagenerkrankungen nicht oder nur sehr niedertitrig vereinzelt vorkommen, gehört der Nachweis von Antiaktin-Antikörpern vom IgG-Typ zu den zuverlässigsten Kriterien einer autoimmunen Leberkrankheit (61).
Bei virusassoziierten Lebererkrankungen können außerdem noch Antikörper gegen Kerne, Gefäßendothel und Sarkolemm nachgewiesen werden. Sie sind jedoch meist niedertitrig und nur passager nachweisbar. Persistieren Antikörper gegen Kerne und glatte Muskulatur, so zeigt dies oft einen progredienten Verlauf an. (6, 60).
Die Arbeitsgruppen von Meyer zum Büschenfelde und um Roger Williams und Eddleston konnten ein leberspezifisches Protein (LSP) isolieren und näher charakterisieren. Es wurde im Überstand eines menschlichen Leber-Homogenisats nach Ultrazentrifugation gewonnen und chromatographisch weiter gereinigt.
Zwei verschiedene Proteine sind bisher beschrieben worden: Das membranassoziierte Makrolipoprotein LP1 und ein zweites zytoplasmatisches Protein LP2 (33, 40).

Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, daß bei immunisierten Tieren periportale Entzündungen der Leber auftreten, die denen des Menschen entprechen. Einige Tiere entwickelten im weiteren Verlauf Leberzirrhosen. (42, 43)
Es wird vermutet, daß Antikörper gegen LSP über die Portalvenen der Leber zugeführt werden. Die portalen Hepatozyten könnten dann der höchsten Konzentration von Antikörpern ausgesetzt sein. Weil LSP ein Bestandteil der Oberflächenmembran der Hepatozyten ist, werden die Leberzellen unter Komplementverbrauch oder unter Mitwirkung von K-Zellen zerstört. (27)
Der Nachweis von LSP-Antikörpern gelingt nach neueren Erkenntnissen bevorzugt bei virusassoziierten Leberekrankungen. Aber auch bei alkoholischen Leberkrankheiten und bei der primär biliären Zirrhose kommen LSP-Antikörper vor (23).
Hopf et al. konnten beobachten, daß ein lebermembranspezifischer Antikörper (LMA) bevorzugt bei den HB_sAg-negativen und zwar besonders bei den autoimmunen chronisch aktiven Hepatitiden auftritt. Er wurde dort in 40-70% mit Hilfe der Immunfluoreszenz und im Radioimmunoassay gefunden (28, 38).

In Zusammenarbeit mit vier Kliniken, nämlich der Heinz-Kalk-Klinik in Bad Kissingen, der Klinik Föhrenkamp in Mölln, dem DRK-Krankenhaus Hamburg und der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen wurde über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren (01.04.1979-01.04.1981) die ätiologische Verteilung chronischer Hepatitiden untersucht. Diese Untersuchung basiert auf dem Ergebnis serologischer, biochemischer und histologischer Befunde.

Alle serologischen Befunde stammen aus dem Immunpathologischen Labor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen (Prof. Dr. P.A. Berg).
Es standen Angaben von 422 Patienten zur Verfügung, wobei noch zu bemerken ist, daß sich innerhalb dieses Patientenkollektivs keine Fälle von alkoholtoxischer Hepatitis oder toxisch-allergische Formen mehr befinden.

Relative Häufigkeit der viralen und der autoimmunen chronischen Hepatitis und deren Geschlechtsverteilung bei 422 Patienten:
n = Anzahl der Patienten

Gruppe	Patienten		Geschlechtsverteilung	
	n	%	♀ (in %)	♂ (in %)
Hepatitis B	163	38,6	38,8	61,2
Non-A / Non-B Hepatitis	183	43,4	50,2	49,8
Autoimmune Hepatitis	76	18,0	77,6	22,4

Während die chronische Non-A / Non-B-Hepatitis beim weiblichen und männlichen Geschlecht ungefähr gleich häufig ist, überwiegt bei der chronischen Hepatitis B eindeutig das männliche Geschlecht.
Bei allen Formen der autoimmunen chronischen Hepatitis ist überwiegend das weibliche Geschlecht betroffen.

Autoimmune und virale chronische Hepatitiden unterscheiden sich auch in der Frequenz der Histokompatibilitätsantigene. Galbraith et al. fanden HLA-B 8 bei 62% der autoimmunen chronischen Hepatitiden, dagegen nur bei 17% in Kontrollseren und nie bei HB_sAg-positiver chronischer Hepatitis. (25) Nazzilli et al. berichteten, daß bei HB_sAg-positiver chronischer Hepatitis HLA-BW 35 gehäuft auftrete. (39) Eddleston findet in seiner Patientengruppe mit chronischer Hepatitis nach Infektion mit Hepatitis B HLA-BW 35 in 35%, in Kontrollseren bei 17%. (23)
Man muß heute annehmen, daß eine genetische Disposition zur Hyperaktivität der Immunantwort gegenüber exogenen Stimuli bei Patienten mit autoimmunen Erkrankungen vorliegt. (53) Für dieses Konzept spricht auch, daß die gleichen HLA-Antigene bei verschiedenen, vorwiegend endokrinologischen Autoimmunerkrankungen, auftreten. (11, 60)
Zu den autoimmunen chronischen Hepatitiden läßt sich anmerken, daß es sich hier um Krankheiten unbekannter Ätiologie handelt, für die immunologische Mechanismen verantwortlich gemacht werden (5).
Heute läßt sich die autoimmune chronische Hepatitis aufgrund unterschiedlicher Antikörpermuster serologisch in vier Subgruppen einteilen (14):

1. ANA- und SMA-positive chronisch aktive Hepatitis. (klassische lupoide Hepatitis)

2. LKM-Antikörper-positive chronisch aktive Hepatitis mit Nachweis von Antikörpern gegen Mikrosomen der Leber und der Niere.

3. SMA-positive chronisch aktive Hepatitis. Isolierter Nachweis von hochtitrigen Antikörpern gegen Aktin vom IgG-Typ.

4. LP-Antikörper-positive chronisch aktive Hepatitis mit Nachweis hochtitriger komplementbindender Antikörper gegen zytoplasmatische Antigene von Leber und Pankreas. Auf diese Form der chronisch aktiven Hepatitis wird nachfolgend näher eingegangen.

Bei den Typen 1, 2 und 4 fällt auf, daß sie nicht selten unter dem Bild einer akuten Hepatitis auftreten.

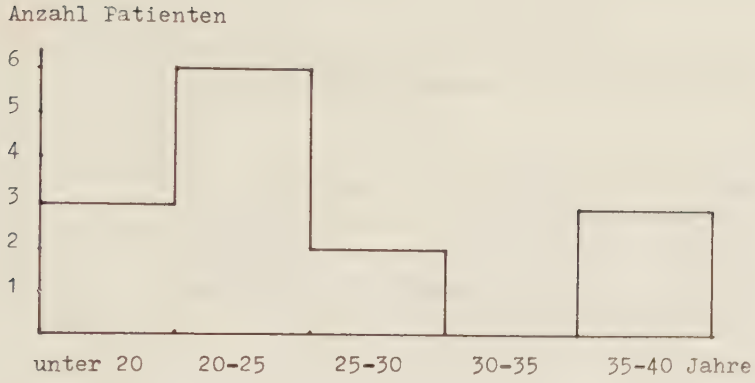
Die vorliegende Arbeit wird die Klinik und die Serologie der LP-Antikörper-positiven chronisch aktiven Hepatitis näher beschrieben.
Daran anschließend werde ich auf die Indikation zu einer immunsuppressiven Therapie eingehen.
Zum Schluß soll diese Form der chronisch aktiven Hepatitis der klassischen lupoiden Hepatitis gegenübergestellt werden.

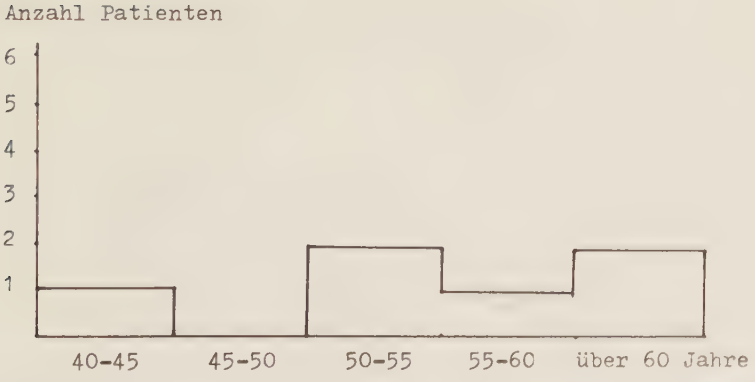
Patientenkollektiv

Die Auswertung stützt sich auf 20 Patienten, deren Seren zur Untersuchung auf Autoantikörper in das Immunpathologische Labor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen (Prof. Dr. P. A. Berg) eingeschickt wurden.
Die Patienten stammen aus der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen und aus verschiedenen Krankenhäusern der Bundesrepublik Deutschland.
Allen Ärzten, die klinische Unterlagen für die Auswertung zur Verfügung gestellt haben, ist zu danken.
Herrn Prof. Hopf und Herrn Dr. Manns danke ich für die Druchführung fluoreszenz- und radioimmunologischer Untersuchungen zum Nachweis von Lebermembran- und LSP-Antikörpern.

Nr.	Name	Geschlecht	Geburts-Datum	Alter bei erstmaligem Auftreten der Krankheitssymptome.
1	B., M.	♀	16.01.1913	59
2	B., E.	♀	01.03.1944	29
3	D., A.	♀	11.09.1959	21
4	D., E.	♀	08.01.1917	63
5	F., M.	♀	29.03.1924	52
6	H., M.	♀	15.12.1910	67
7	H., H.	♀	17.06.1961	14
8	K., G.	♀	18.01.1936	35
9	K., R.	♀	01.04.1950	20
10	K., A.	♀	01.02.1934	36
11	L., M.	♀	02.12.1922	42
12	M., I.	♀	12.04.1945	26
13	M., C.	♀	05.02.1925	55
14	R., B.	♀	15.12.1963	15
15	S., H.	♀	25.05.1954	20
16	S., R.	♀	13.01.1957	20
17	S., W.	♂	28.12.1958	20
18	V., M.	♀	18.11.1947	21
19	W., M.	♂	09.01.1962	14
20	W., I.	♀	19.12.1937	40

Tab. I Patienten mit Nachweis von Leber-Pankreas-spezifischen komplementbindenden Autoantikörpern.





Tab. II Altersverteilung der Patienten mit Autoantikörpern gegen Leber und Pankreas (Alter bei erstmaligem Auftreten der Krankheitssymptome)

Die Geschlechtsverteilung sieht wie folgt aus:
18 der 20 Patienten sind weiblichen Geschlechts (= 90%).

Bei der Altersverteilung (Tab. II) erkennt man, welche Altersbereiche hauptsächlich betroffen sind.
Es sind dies:

1. Mädchen und junge Frauen bis zum Alter von 30 Jahren mit Schwerpunkt um das 20. Lebensjahr.
2. Frauen im Alter zwischen 35 und 45 Jahren. Diese Gruppe ist aber weniger deutlich ausgeprägt als die erste Gruppe.
3. Frauen nach der Menopause.

Der Altersbereich reicht von 14 bis 67 Jahren,
Das Durchschnittsalter betrug 33,2 Jahre.

Die bisherige Krankheitsdauer erstreckt sich über einen Zeitraum von 2 - 18 Jahren (Tab. III) mit einem Druchschnittswert von 7,2 Jahren.

Beide männliche Patienten sind in der Altersgruppe unter 20 Jahre bzw. 20 - 25 Jahre vertreten. Während beim jüngeren Patienten (W., M.) zu Beginn der Erkrankung Zeichen einer akuten Virushepatitis sowohl klinisch als auch histologisch vorhanden waren, war der Verlauf beim älteren Patienten (S., W.) schleichend. Der Verdacht einer Lebererkrankung begründete sich auf den zufälligen Befund erhöhter Transaminasen. (Blutspende)

Tab. III Bisherige Krankheitsdauer in Jahren.

Methoden

Isolierung des Antigens

Nach der Präparation der Gewebe und anschließender Homogenisation wurde das Homogenat zentrifugiert und der Überstand säulenchromatographisch weiter gereinigt. Zum Nachweis der Autoantikörper in der Komplementbindungsreaktion wurde Lebergewebe von Mensch, Kaninchen und Ratte benutzt, ferner Pankreas und Herz vom Rind, Skelettmuskulatur von der Ratte und Nierengewebe vom Menschen und vom Schwein.
Die Molekulargewichtsbestimmung des Antigens erfolgte durch Gelfiltration. Es wurde das Molekulargewicht des LP-Antigens mit 95000 ± 10000 ermittelt.(13)
Analysiert wurden die Befunde von Patienten, deren Seren in der Komplementbindungsreaktion (KBR) mit Gewebsextrakten aus Leber und Pankreas, nicht aber mit Extrakten aus Niere, Herz und Muskulatur, eine positive Reaktion mit Titern zwischen 1:500-1:4000 zeigten. Autoantikörper gegen Mitochondrien (AMA), Kerne (ANA), glatte Muskulatur (SMA), Mikrosomen der Leber und Niere (LKM) und Lebermembran-Antigene wurden mit Hilfe der Immunfluoreszenz und in der Komplementbindungsreaktion bestimmt.

Pankreasgewebe hat viermal soviel LP-Antigen wie Lebergewebe, legt man die reziproken KBR-Titer als Antigeneinheiten fest und bezieht diese auf die in der KBR verwendete Proteinmenge. Bei dem Standardserum(B., M.) betrug bei einem Titer von 1:4000 mit Leberzytoplasmaextrakt die Antigenmenge 5×10^3 Einheiten/mg Protein, im Pankreas 20×10^3 Einheiten/mg Protein (13)

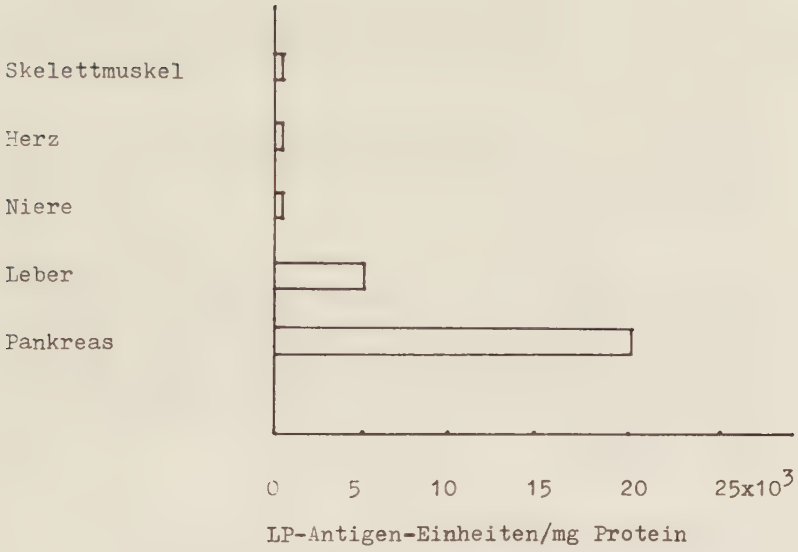


Abb. 1 Partielle Organspezifität des komplementbindenden Autoantikörpers.
(Standardserum B., M.)

Klinik

Es war möglich, bei allen Patienten den Beginn der Erkrankung näher zu untersuchen. Dabei gelang es, zwei Gruppen zu bilden:

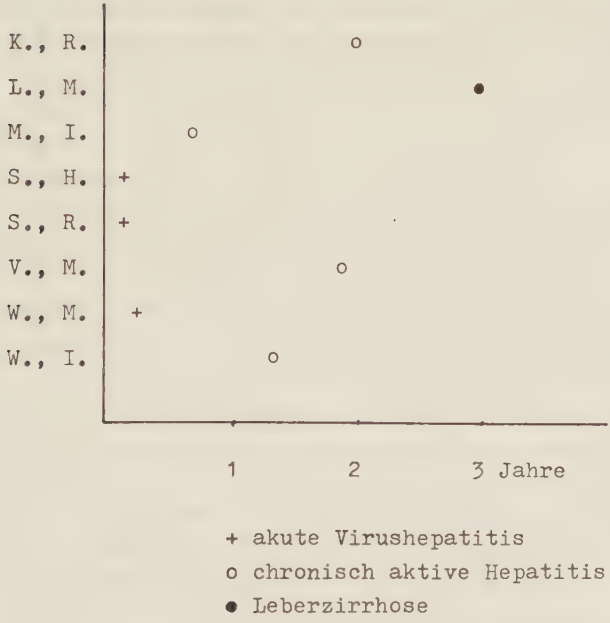
1. eine Gruppe, bestehend aus acht Patienten, bei denen der Beginn der Erkrankung klinisch einer akuten Virushepatitis gleicht.

2. die andere Gruppe aus den restlichen 12 Patienten; hier ist charakteristisch, daß die Erkrankung schleichend verläuft und meist zufällig entdeckt wird, z.B. im Rahmen eines stationären Aufenthalts wegen einer anderen Erkrankung oder bei einer Blutspende (erhöhte Transaminasen).

1. Histologischer Erstbefund

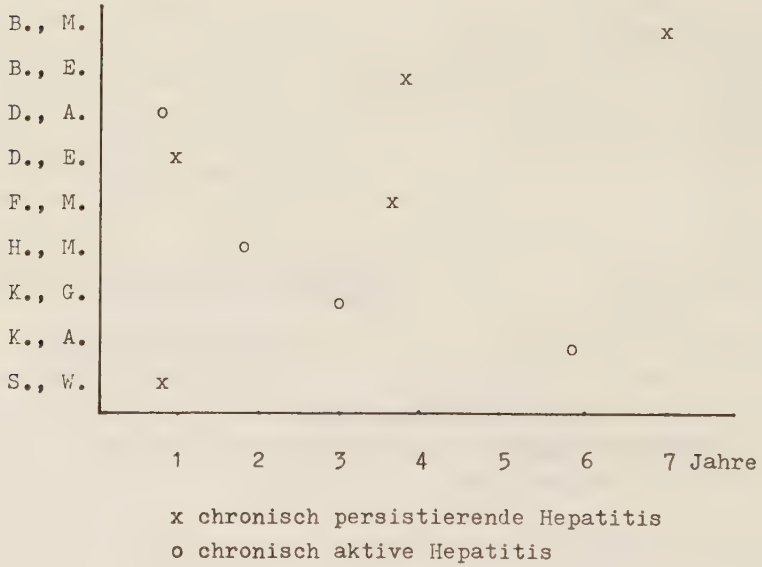
Bei drei Patienten aus der ersten Gruppe (akuter Beginn) wurde innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Erkrankung eine Leberpunktion durchgeführt. Dabei kamen drei verschiedene Pathologen unabhängig voneinander zu dem Ergebnis, daß eine hochfloride akute Virushepatitis vorliege.
Bei den übrigen fünf Patienten erfolgte die histologische Untersuchung erst später. Bei einer Patientin nach einem dreiviertel Jahr und bei drei Patientinnen erst nach zwei Jahren nach Krankheitsbeginn. Hier lautete der histologische Befund: Chronisch aktive Hepatitis zum Teil mit deutlicher Fibrose und Übergang in eine Leberzirrhose.

Bei einer Patientin mit akutem Beginn wurde erst nach dreijährigem Verlauf der Erkrankung eine Leberpunktion vorgenommen. Hier lautete das Untersuchungsergebnis auf feinknotige progrediente Leberzirrhose.



Tab. IV Zeitpunkt der ersten leberbioptischen Untersuchung und deren Ergebnis bei Patienten mit akutem Krankheitsbeginn.

Auffällig ist, daß sich in dieser Gruppe kein Patient befindet, der älter als 40 Jahre alt ist. Sechs Patienten waren bei Krankheitsbeginn zwischen 14 und 26 Jahre alt.
Bei Patienten aus der zweiten Gruppe (schleichender Verlauf) überwiegt die histologische Diagnose einer chronisch persistierenden Hepatitis. Dieser Befund wurde fünfmal gestellt. Bei vier Patienten lag eine chronisch aktive Hepatitis vor.



Tab. V Zeitpunkt der ersten leberbioptischen Untersuchung und deren Ergebnis bei Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf.

Bei drei Patienten wurde keine Leberbiopsie entnommen (R.,B., H.,H., M.,C.).
Bei zwei Patienten bestand aber klinisch der Verdacht auf eine ausgeprägte Leberzirrhose (bei R., B. Caput medusae).
Keine Leberpunktion wurde bei der Patientin M.,C. vorgenommen, weil bei ihr klinische Zeichen einer Lebererkrankung fehlten. Hier stand die Multisystemerkrankung mit Manifestation an Schilddrüse, Speicheldrüse, Tränendrüse, Muskulatur, Haut und Gefäßen im Vordergrund.
Folgende Veränderungen im histologischen Präparat sind typisch für eine chronisch aktive Hepatitis mit komplementbindenden LP-Autoantikörpern:
Die Portalfelder sind erheblich verbreitert und unscharf gegenüber dem benachbarten Parenchym abgegrenzt; die Grenzlamelle zum Parenchym ist aufgelockert. Die Portalfelder sind unterschiedlich dicht infiltriert mit Lymphozyten, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten und Plasmazellen. Auch Histiozyten kommen vor. Gleichzeitig kommt es zu einer Fibroblastenproliferation und Kollagenfaserentwicklung.
Die entzündlichen Infiltrate greifen auf das angrenzende Parenchym über; die Hepatozyten sind geschwollen. Es kommt dort zu Piecemeal-Nekrosen. Auch im übrigen Parenchym findet man Einzelzellnekrosen. Die Kupffer'schen Sternzellen sind aktiviert, Gallengangsproliferate können vorkommen. Es setzt eine periportale Bindegewebsvermehrung ein mit Faserausläufern zum benachbarten Portalfeld, z.T. strahlen diese Bindegewebsfasern in die Parenchymbezirke ein und führen zu einer Auflockerung des Parenchyms. Von mehreren Pathologen wurden die dichten eosinophilen Infiltrate und eosinophilen Einzelzellnekrosen hervorgehoben. Dieser Befund wurde bei 6 Patienten gestellt. Aufgrund einer ganz ausgeprägten

Gewebseosinophile wurde in mehreren Fällen der Verdacht auf einen Medikamentenschaden erhoben.

2. Klinische Untersuchungsbefunde

Typische Symptome in der Anamnese waren Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit. Sie traten bei der Hälfte der Patienten auf. Diese fühlten sich nicht mehr so leistungsfähig wie früher, ermüdeten schnell und die Konzentration ließ schnell nach. Charakteristisch war ein erhöhtes Schlafbedürfnis.

Häufig wurde über Oberbauchbeschwerden geklagt. Es waren entweder stechende Schmerzen oder es bestand ein uncharakteristisches Völlegefühl. Zum Teil waren diese Beschwerden abhängig von der Nahrungsaufnahme.

Bei acht Patienten bestand eine Hepatosplenomegalie. Ein Teil der Patienten gab einen Druckschmerz bei der Leberpalpation an. Die Leber war konsistenzvermehrt.

Ebenfalls bei acht Patienten wurde ein Ikterus diagnostiziert.

Eine Struma diffusa und / oder nodosa wurde bei sechs Patienten gefunden.

Eine unregelmäßige Menstruation oder eine Amenorrhoe wurde bei fünf Patientinnen beschrieben.

Fünf Patienten hatten Muskel- und Gelenkschmerzen. Dabei waren besonders die Schulter- und Ellenbogengelenke betroffen.

Bei fünf Patienten traten Lymphknotenschwellungen, vor allem zervikal und nuchal auf.

Zwei Patienten erkrankten gleichzeitig an Glomerulonephritiden.
Bei Patient W., M. wurde eine perimembranöse Glomerulonephritis mit nephrotischem Syndrom diagnostiziert. Diese bildete sich unter der immunsuppressiven Therapie wieder zurück, wobei aber bis zuletzt ein deutlicher Hypertonus und eine geringe Eiweißausscheidung zurückblieb.
Bei der Patientin D., E. stand eine mesangioproliferative Glomerulonephritis ganz im Vordergrund.
Erst aufgrund der serologischen Befunde wurde eine Leberbeteiligung vermutet und eine Leberbiopsie veranlaßt. Das histologische Ergebnis bestätigte dann diesen Verdacht. (chronisch persistierende Hepatitis).

Eine andere Patientin kam mit den Zeichen einer Rötelninfektion zur Abklärung des Krankheitsbildes in die Klinik, nachdem auch noch eine Hepatosplenomegalie aufgefallen war.
Bei ihr imponierte ein kleinfleckiges Exanthem neben nuchalen und zervikalen Lymphomen.

Im einzelnen wurden folgende Befunde erhoben:
(Tab. VI)

Befund	Häufigkeit n = Anzahl der Fälle
Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit	10
Oberbauchbeschwerden	8
Hepatosplenomegalie	8
Ikterus	8
Struma diffusa und / oder nodosa	6
Muskel- und Gelenkschmerzen	5
Unregelmäßige Menstruation	5
Lymphknotenschwellungen	5
Raynaud-Symptomatik	3
Pyelonephritis	3
Glomerulonephritis	2
Erosive Gastritis	2
Kleinfleckiges Exanthem	2
Pruritus	2
Chronische Pankreatitis	1
Hämolytische Anämie	1
Akuter Morbus Werlhof	1
Haarausfall	1
Sjögren-Syndrom	1

Tab. VI Klinische Befunde bei Patienten mit LP-Autoantikörpern.

3. Bilirubinwerte bei Krankheitsbeginn.

In Abb. 2 ist die Höhe des Bilirubinwertes bei Krankheitsbeginn dargestellt.

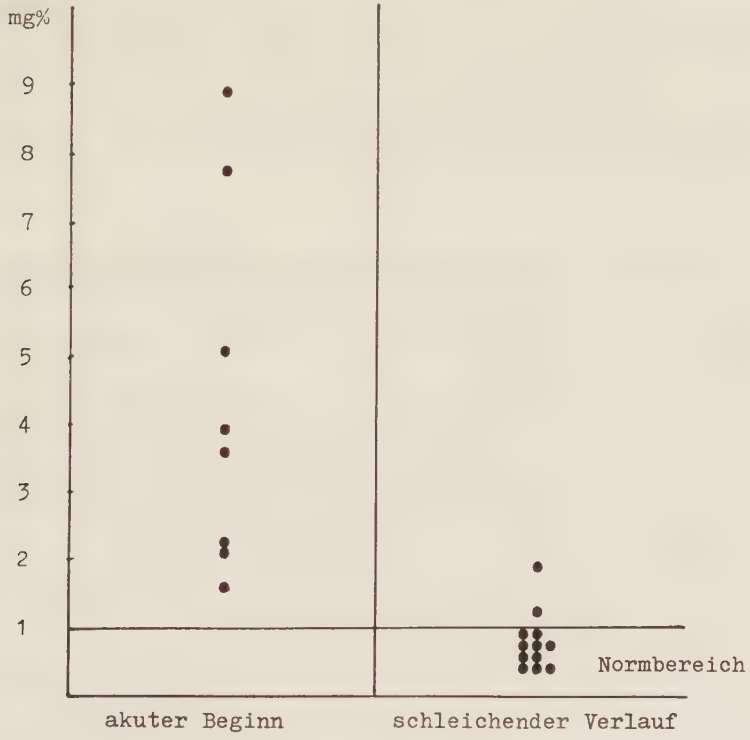


Abb. 2 Vergleich der Bilirubinwerte bei Patienten mit akutem Beginn und bei Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf. (Erstbefunde)

Hier zeigt sich, daß die Bilirubinwerte der Patienten mit akutem Beginn der Erkrankung signifikant höher liegen als bei Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf. ($p < 0,001$) Der Durchschnittswert liegt bei Patienten mit akutem Beginn bei 4,4 mg%. Die Werte im einzelnen reichen von 1,8 mg% bis 8,7 mg%. (Standardabweichung: 2,6 mg%) Dagegen liegen die Bilirubinwerte bei Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf niedriger. Sie sind in der Regel normal oder nur leicht erhöht. Die Werte reichen von 0,5 mg% bis 1,8 mg%. Der Durchschnittswert liegt bei 0,85 mg%. (Standardabweichung: 0,3 mg%)

4. Alkalische Phosphatase-Aktivität bei Krankheitsbeginn.

Abb. 3 zeigt das Verhalten der alkalischen Phosphatase zu Beginn der Erkrankung.
Es ist zu erkennen, daß bei Patienten mit akutem Beginn häufiger (in 50%) eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase vorliegt als bei Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf. (in 25%) Der Unterschied der Mittelwerte beider Gruppen ist jedoch nicht signifikant. ($p > 0,05$)
Die Werte reichen bei der ersten Gruppe (akuter Beginn) von 68 U/l bis 987 U/l mit einem Durchschnittswert von 299,5 U/l (Standardabweichung: 305,9 U/l).
Bei der zweiten Gruppe liegt der Durchschnittswert deutlich darunter, nämlich bei 164,7 U/l, ist also noch im Normbereich. Die Werte liegen hier zwischen 40 U/l und 322 U/l. (Standardabweichung: 140,7 U/l).

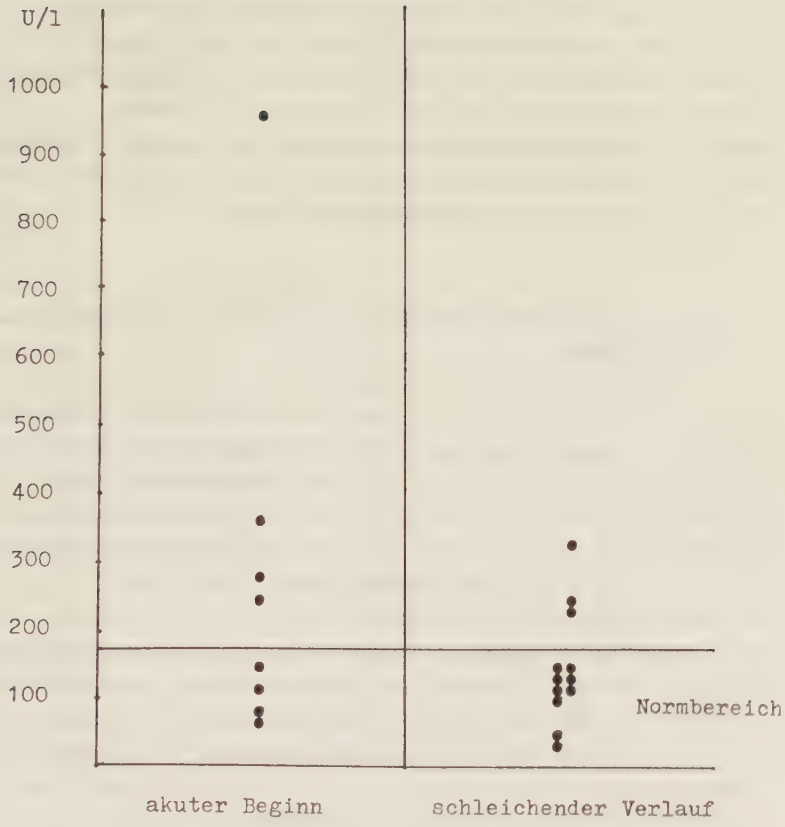


Abb. 3 Vergleich der Aktivität der alkalischen Phosphatase bei Patienten mit akutem Beginn und bei Patienten mit schleichendem Verlauf. (Erstbefunde)

Bei drei Patienten aus der ersten Gruppe (akuter Beginn, S.H., V.M., W.M.) und einem Patienten aus der zweiten Gruppe (schleichender Verlauf, K.A.) mit erhöhter alkalischer Phosphatase wurden im histologischen Präparat auch Veränderungen im Bereich der Gallengänge gefunden. Neben Gallengangsdestruktionen traten Gallengangswucherungen auf. In einem Fall imponierte eine akute Cholangitis, wie bei einer allergisch-hyperergischen Reaktion.

5. Aktivität der Transaminasen (GOT, GPT) bei Krankheitsbeginn.

In Abb. 4 ist die Höhe der Transaminasen GOT und GPT dargestellt. Der Durchschnittswert bei akutem Krankheitsbeginn liegt bei der GOT bei 303,0 U/l, bei der GPT bei 381,5 U/l. Die Werte liegen alle über dem Normbereich. Im einzelnen bei der GOT zwischen 56 U/l und 615 U/l (Standardabweichung: 221,2 U/l), bei der GPT zwischen 34 U/l und 960 U/l (Standardabweichung: 322,7 U/l).
Bei der zweiten Gruppe, also Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf, liegen die Durchschnittswerte deutlich niedriger; so bei der GOT bei 90,2 U/l und bei der GPT bei 127 U/l. Im einzelnen bei der GOT zwischen 14 U/l und 225 U/l (Standardabweichung: 89,8 U/l) und bei der GPT zwischen 15 U/l und 380 U/l (Standardabweichung: 127,1 U/l)
Bei drei Patienten liegen die Transaminasen im Normbereich.
Die Unterschiede der Mittelwerte der Transaminasen zwischen Patienten mit akutem Beginn und schleichendem Verlauf sind signifikant. (GOT: $p < 0.001$, GPT: $p < 0,05$)
Es fällt auf, daß in der Regel der gemessene Wert für die GPT höher liegt als der für die GOT.

Die Höhe der Transaminasen ist Ausdruck der entzündlichen Aktivität, wobei das Verhältnis von GOT zu GPT Rückschlüsse auf die Stärke des entzündlichen Prozesses gibt.
Bei einer chronischen Hepatitis mit nur geringen Aktivitätszeichen, also bei Veränderungen im Sinne einer chronisch persistierenden Hepatitis, liegt das Verhältnis GOT/GPT (De Ritis-Quotient) um den Wert 0,7.
Nimmt der Grad der Entzündung zu und zeigt das histologische Präparat Veränderungen, die für eine chronisch aktive Hepatitis sprechen, kommt es zu einer Umkehrung des Verhältnisses von GOT/GPT, d.h. der Wert für die GOT übersteigt den der GPT. Ein Fortschreiten einer chronisch aktiven Hepatitis zur Leberzirrhose zeigt einen De Ritis-Quotienten größer als 1,5 an.
Bei fünf Patienten, nämlich drei aus der Gruppe mit akutem Beginn und zwei aus der Gruppe mit schleichendem Verlauf,liegt das Verhältnis GOT/GPT durchschnittlich bei 1,3. Untersucht man nun die Histologie dieser Patienten, so findet man eine schwere chronisch aktive Hepatitis mit Umbautendenz und Übergang in eine Leberzirrhose.

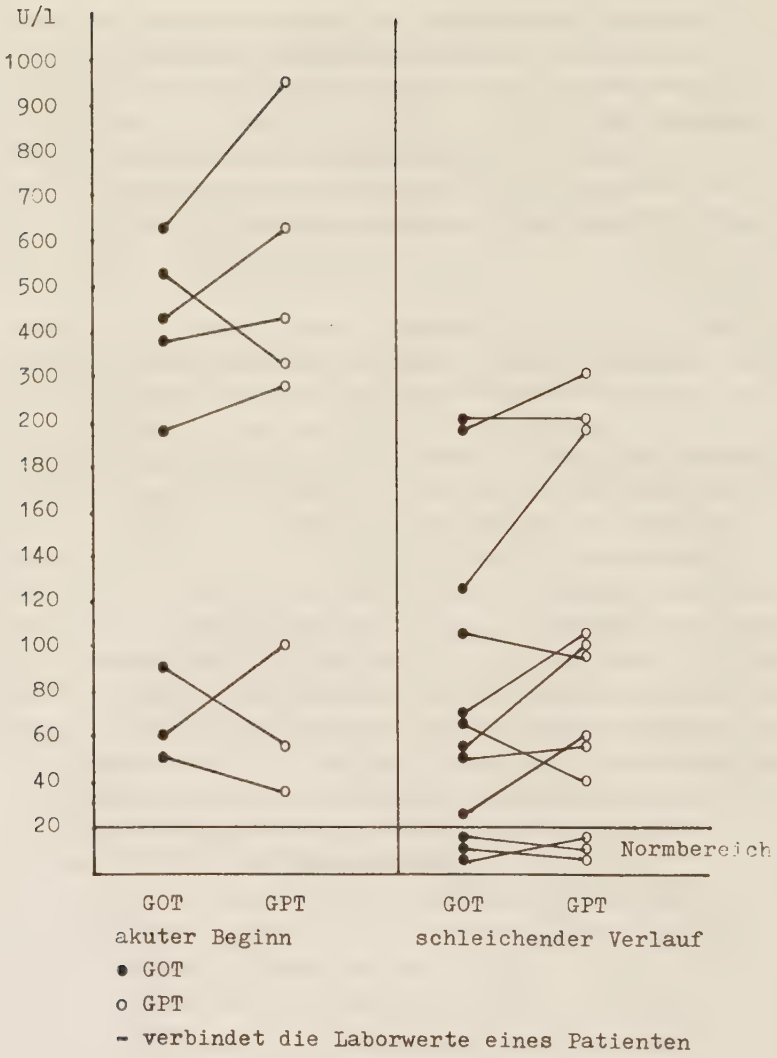


Abb. 4 Vergleich der Transaminasen-Aktivität (GOT,GPT) bei Patienten mit akutem Beginn und bei Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf (Erstbefunde).

6. Immunglobuline (gamma-Globuline) bei Krankheitsbeginn.

Abb. 5 zeigt, daß kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bei den Immunglobulinen besteht. Sie sind aber in beiden Gruppen deutlich erhöht.

Abb. 5 Höhe der Immunglobuline bei Patienten mit akutem Beginn und bei Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf (Erstbefunde).

Der Durchschnittswert liegt bei Patienten mit akutem Krankheitsbeginn bei 29,6 rel% (Werte zwischen 19,2 rel% und 44,4 rel%, Standardabweichung: 7,9 rel%), bei Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf bei 30,4 rel%. Im einzelnen reichen in dieser Gruppe die Werte von 19,7 rel% bis 54,8 rel% (Standardabweichung: 13,5 rel%). Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen vor. ($p > 0,05$)
In jeder Gruppe gibt es einen Patienten, bei dem die Höhe der Immunglobuline noch im Normbereich liegt. In der ersten Gruppe ein Patient mit 19,2 rel% (S.H.) bzw. in der zweiten Gruppe ein Patient mit 19,7 rel% (D.E.). Bei Patient D., E. ist der Wert für die Immunglobuline nicht interpretierbar, weil gleichzeitig eine mesangioproliferative Glomerulonephritis mit nephrotischem Syndrom vorlag.
Bei der Patientin S., H. stiegen die Immunglobuline erst im Verlauf von 4 Monaten kontinuierlich an und erreichten dann einen Höchstwert von 33,2 rel%.

7. Quantitative Erfassung der Immunglobuline bei Krankheitsbeginn.

a. Immunglobuline vom Typ IgA.
Die Immunglobuline vom IgA-Typ liegen im allgemeinen im Normbereich. Sie sind aber jeweils bei drei Patienten in jeder Gruppe erhöht. Die Durchschnittswerte sind in beiden Gruppen annähernd gleich hoch, nämlich in der ersten Gruppe (Patienten mit akutem Krankheitsbeginn)bei 246,1 mg/dl, mit Werten zwischen 75 mg/dl und 350 mg/dl (Standardabweichung: 102,3 mg/dl) und in der zweiten Gruppe (schleichender Verlauf) bei 235,6 mg/dl, mit Werten zwischen 85 mg/dl und 480 mg/dl (Standardabweichung: 105,1 mg/dl). Der Unterschied der Mittelwerte zwischen beiden Gruppen ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Der höchste Wert mit 480 mg/dl wurde von der Patientin mit der ausgeprägten Multisystemerkrankung erreicht.

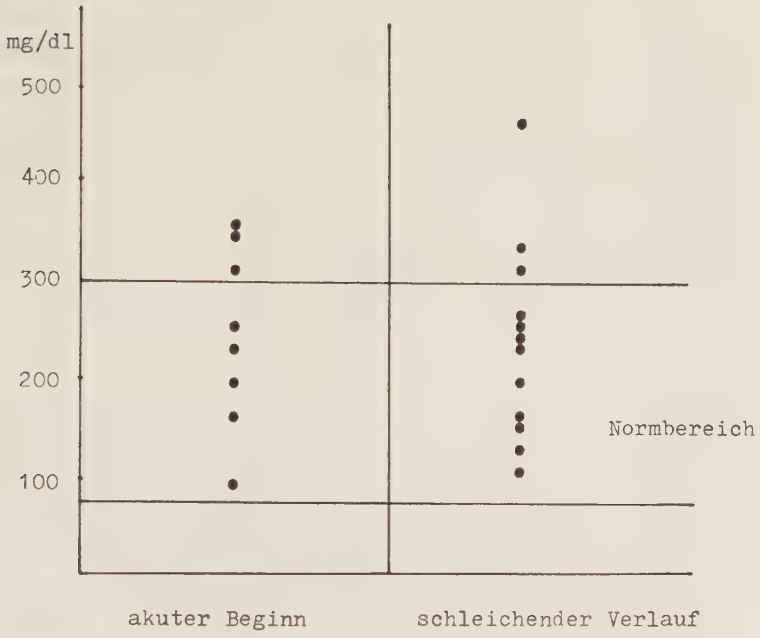


Abb. 6 Immunglobuline vom Typ IgA bei Krankheitsbeginn.

b. Immunglobuline vom Typ IgM.

In Abb. 7 sind die Immunglobuline vom Typ IgM dargestellt.

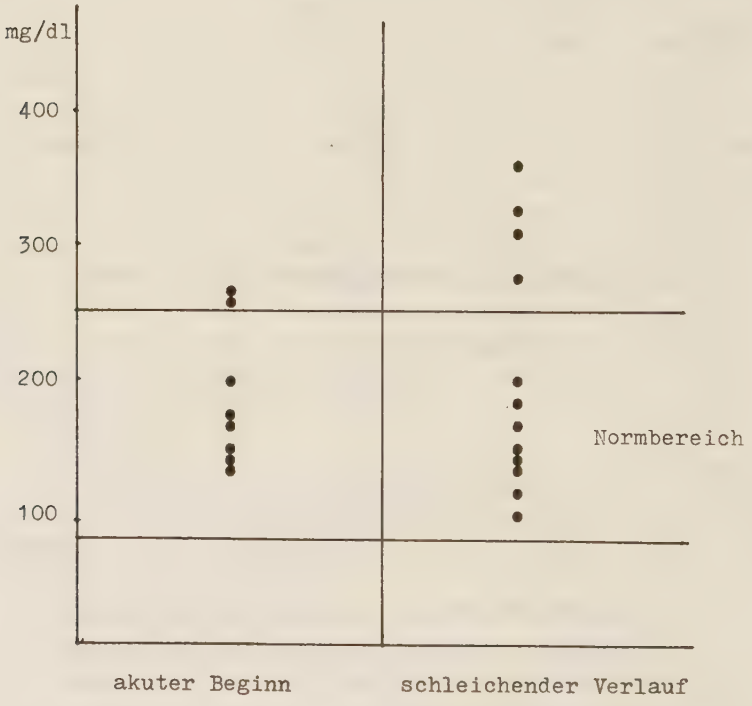


Abb. 7 Immunglobuline vom Typ IgM bei Krankheitsbeginn.

Im allgemeinen liegen die Immunglobuline vom IgM-Typ im Normbereich. Während bei zwei Patienten aus der Gruppe mit akutem Krankheitsbeginn der Wert für die Immunglobuline vom IgM-Typ an der oberen Grenze liegt, sind in der Gruppe mit schleichendem Krankheitsverlauf bei vier Patienten die Immunglobuline vom IgM-Typ deutlich erhöht.
Der Durchschnittswert beträgt 190 mg/dl bei der ersten Gruppe (akuter Beginn), wobei die Höhe zwischen 136 mg/dl und 252 mg/dl schwankt (Standardabweichung: 42,5 mg/dl), bzw. 203,4 mg/dl bei der zweiten Gruppe (schleichender Verlauf) mit Werten zwischen 95 mg/dl und 373 mg/dl. (Standardabweichung: 96,6 mg/dl). Der Unterschied der Mittelwerte beider Gruppen ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

c. Immunglobuline vom Typ IgG.

Die Immunglobuline vom Typ IgG liegen über dem Normbereich. Sie sind in der Regel deutlich erhöht. In Abb. 8 sind zwei Werte nicht interpretierbar und sind mit "!" gekennzeichnet. Sie stammen von Patienten, die gleichzeitig an einer Glomerulonephritis mit nephrotischem Syndrom erkrankt sind. Die Eiweißausscheidung betrug 4-6 g/die.
Bei dem Patienten mit dem sehr niedrigen Wert (IgG von 770 mg/dl, W.M.) stieg nach Zurücktreten der Nierensymptomatik trotz immunsuppressiver Therapie der Wert für IgG auf 3250 mg/dl an.
Der Durchschnittswert liegt bei Patienten der ersten Gruppe (akuter Beginn) höher, nämlich bei 2866,5 mg/dl, als in der zweiten Gruppe (schleichender Verlauf); hier liegt der Durchschnittswert bei 2524,0 mg/dl. Während in der ersten Gruppe die Einzelwerte zwischen 770 md/dl und 5630 mg/dl liegen (Standardabweichung: 1561,9 mg/dl), schwanken sie in der zweiten Gruppe zwischen 1333 mg/dl und 5880 mg/dl (Standardabweichung: 1178,1 mg/dl). Der Unterschied der Mittelwerte beider Gruppen ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

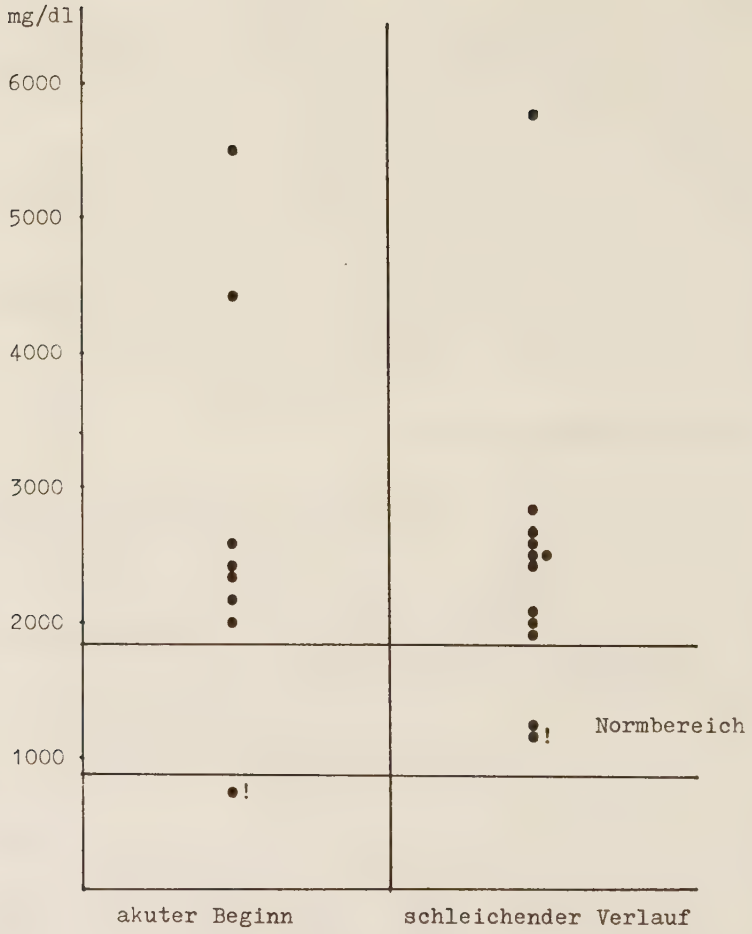


Abb. 8 Immunglobuline vom Typ IgG bei Krankheitsbeginn.

8. Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

In Abb. 9 ist die Höhe der Blutsenkungsgeschwindigkeit dargestellt. Berücksichtigt wurde jeweils nur das Ergebnis nach einer Stunde.

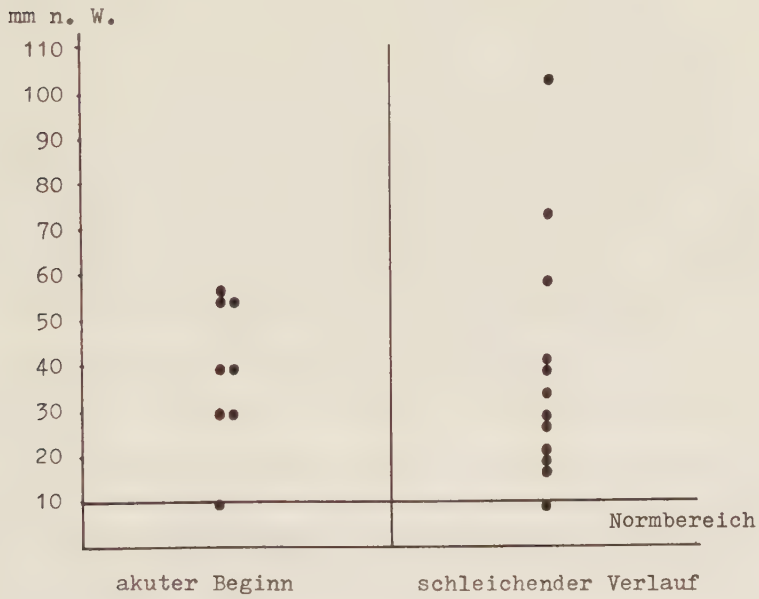


Abb. 9 Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Dargestellt ist ist das Ergebnis nach einer Stunde.

Bei Patienten mit akutem Krankheitsbeginn beträgt der Durchschnittswert 39,0 mm n. W., die Werte reichen von 8 mm n. W. bis 57 mm n. W.

(Standardabweichung: 16,6 mm n. W.)

Der Unterschied der Mittelwerte beider Gruppen ist nicht signifikant. ($p > 0.05$)
Bei Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf beträgt der Durchschnittswert 41,6 mm n. W., die Werte im einzelnen reichen von 8 mm n. W. bis 106 mm n. W. (Standardabweichung: 27,6 mm n. W.)

9. Antikörpermuster

Wie schon im Kapitel "Methoden" kurz dargestellt, erfolgte die Zusammenstellung der Patienten zu einer Gruppe dadurch, daß bei allen Patienten ein komplementbindender Autoantikörper auftrat, der eine positive Reaktion mit Gewebsextrakten aus Leber und Pankreas, nicht aber mit Extrakten aus Niere, Herz und Muskulatur, zeigte.
Die Titer lagen zwischen 1/500 und 1/4000.
Mit Hilfe der Immunfluoreszenz konnten weitere Autoantikörper gefunden werden. (Tab. VII)

Antikörper gegen Kerne (ANA) mit einem Titer über 1/20 traten bei vier Patienten auf.
Ein Patient hatte gleichzeitig auch Antikörper gegen glatte Muskulatur. (SMA)

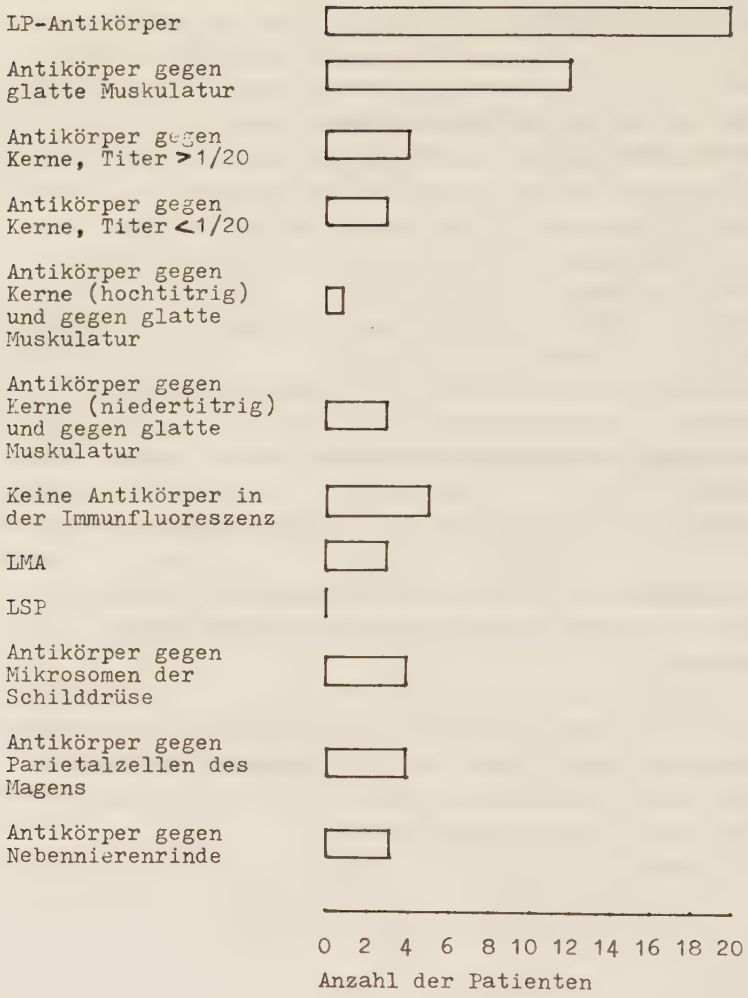
Antikörper gegen Kerne (ANA) mit einem Titer unter 1/20 traten bei drei Patienten auf.
Alle hatten gleichzeitig auch Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA).

Antikörper gegen glatte Muskulatur traten bei zwölf Patienten (=60%) auf. Die Titer lagen zwischen 1/40 und 1/320.
Die für die autoimmune Form der chronischen Hepatitis charakteristischen Lebermembran-Antikörper (LMA) waren fluoreszenzserologisch in drei Fällen nachweisbar.
Der Radioimmunoassay auf LSP-Antikörper war negativ.
Die Antikörper gegen glatte Muskulatur sind gegen Aktin gerichtet und vom IgG-Typ (Abb. 9).
Auch andere organspezifische Antikörper wurden beobachtet:

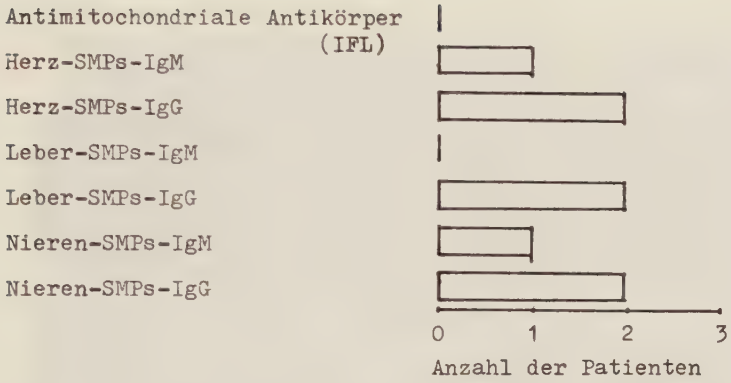
Antikörper gegen Mikrosomen der Schilddrüse bei vier Patienten.
Antikörper gegen Parietalzellen des Magens bei vier Patienten.
Antikörper gegen Nebennierenrinde bei drei Patienten.

Bei fünf Patienten fehlten sowohl Autoantikörper gegen Kerne als auch gegen glatte Muskulatur in der Immunfluoreszenz.

Während in der Immunfluoreszenz antimitochondriale Antikörper fehlten, gelang bei vier Patienten der Nachweis von SMPs (submitochondriale Partikel) (1) im fluorometrischen Immunoassay (FIAX).
(D.A., K.G., V.M., W.I.) (Tab. VIII).


LP-Antikörper
Antikörper gegen glatte Muskulatur
Antikörper gegen Kerne, Titer >1/20
Antikörper gegen Kerne, Titer <1/20
Antikörper gegen Kerne (hochtitrig) und gegen glatte Muskulatur
Antikörper gegen Kerne (niedertitrig) und gegen glatte Muskulatur
Keine Antikörper in der Immunfluoreszenz
LMA
LSP
Antikörper gegen Mikrosomen der Schilddrüse
Antikörper gegen Parietalzellen des Magens
Antikörper gegen Nebennierenrinde
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20
Anzahl der Patienten

Tab. VII Antikörpermuster.



Tab. VIII Antimitochondriale Antikörper (IFL) und Nachweis von Herz-, Leber- und Nieren-SMPs im FIAX.

In Abb.10 ist die Höhe der Anti-Aktin-Antikörper vom IgG-Typ bei Patienten mit LP-Antikörpern dargestellt.

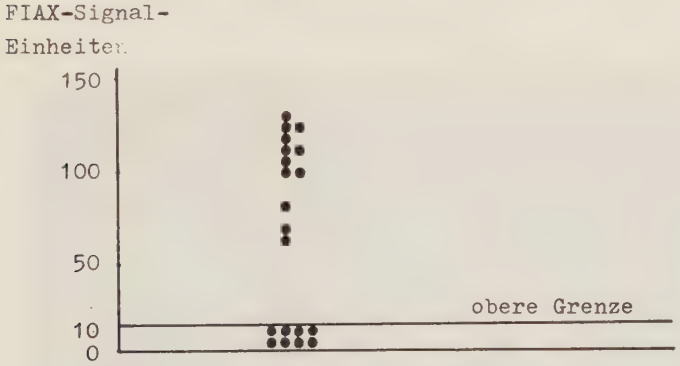


Abb. 10 Höhe der Anti-Aktin-Antikörper im fluorometrischen Immunoassay (FIAX).

In den Abb. 11-14 werden Beispiele für Fluoreszenzmuster aufgeführt:

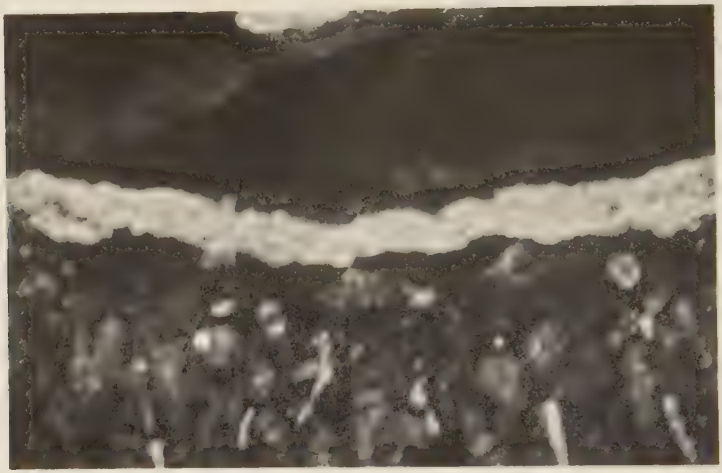


Abb. 11 Antikörper gegen glatte Muskulatur, Magen, 25-fache Vergrößerung, Pat. S., W.

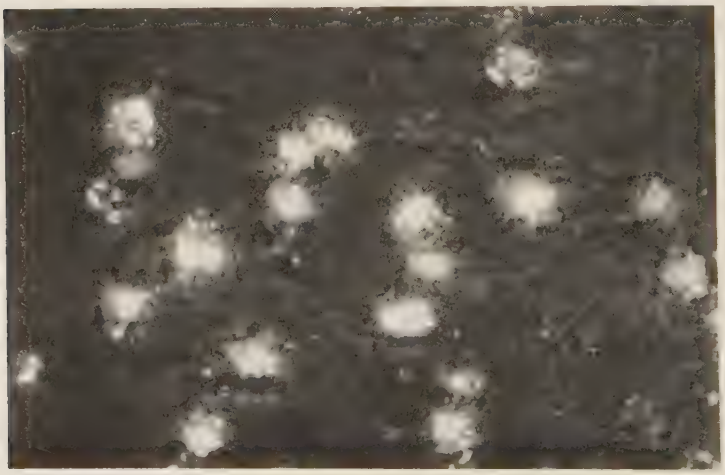


Abb. 12 Antikörper gegen Kerne, Leber, 25-fache Vergrößerung, Pat. L., M.

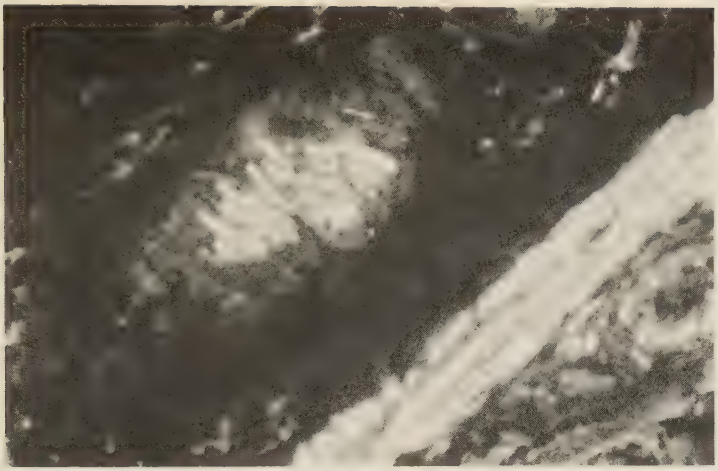


Abb. 13 Antikörper gegen glatte Muskulatur, Magen, 25-fache Vergrößerung, Pat. S., H.

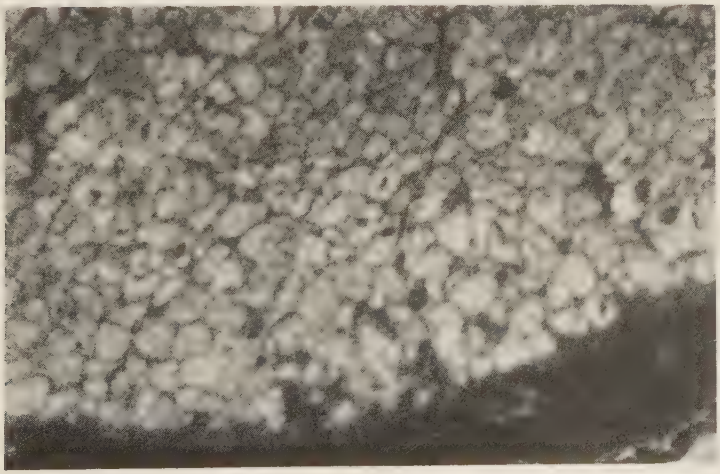


Abb. 14 Antikörper gegen glatte Muskulatur, Magen, 25-fache Vergrößerung, Pat. S., H. (anderer Ausschnitt)

10. Hepatitis-Serologie

Ein Zustand nach Hepatitis A lag bei zwölf Patienten vor.
Bei fünf Patienten waren Antikörper gegen HB_s- und HB_c-Antigen nachweisbar.
Bei drei Patienten bestand sowohl ein Zustand nach Hepatitis B als auch nach Hepatitis A.

11. Nachweis von Immunkomplexen

Bei allen Patienten wurde das Serum auf Immunkomplexe untersucht und mit dem histologischen Befund verglichen.

Patienten mit histologischem Befund chronisch persistierende Hepatitis (CPH) oder chronisch aktive Hepatitis mit geringer Aktivität (CAH II_a) hatten keine Immunkomplexe im Serum.

Name	histologischer Befund	Immunkomplexe
B., M.	CPH	-
B., E.	CPH	-
D., E.	CPH	-
F., M.	CPH	-
M., I.	CPH	-
S., R.	CPH	-
K., R.	CAH II_a	-
S., H	CAH II_a	-
W., M.	CAH II_a	-

Name	histologischer Befund	Immunkomplexe
S., W.	CAH II_a	-
H., M.	CAH II_a	-

Wird im histologischen Präparat die Aktivität des Entzündungsprozesses stärker (CAH II_b) oder kommt es über eine Fibrosierung zum zirrhotischen Umbau, sind häufig Immunkomplexe nachweisbar.

Name	histologischer Befund	Immunkomplexe
D., A.	CAH II_b	+
K., G.	CAH II_b	(+)
K., A.	CAH II_b	+

Bei allen Patienten mit Leberzirrhose waren Immunkomplexe nachweisbar.

Name	histologischer Befund	Immunkomplexe
V., M.	Leberzirrhose	+
W., I.	Leberzirrhose	+
L., M.	Leberzirrhose	(+)
R., B.	Leberzirrhose (klinisch)	+
H., H.	Leberzirrhose (klinisch)	+

Bei der Patientin mit der ausgeprägten autoimmunen Multisystemerkrankung (M., C.) traten ebenfalls Immunkomplexe im Serum auf.

12. Der Krankheitsverlauf

a) Patienten mit akutem Krankheitsbeginn

In Abb. 15 sind die biochemischen Parameter im Verlauf der autoimmunen chronischen Hepatitis mit Nachweis komplementbindender Autoantikörper gegen Leber und Pankreas dargestellt. Gleichzeitig ist der Beginn und die Dosis der immunsuppressiven Therapie eingezeichnet.
Die Patientin S., H., geboren am 25.5.1954, klagte seit Oktober 1974 über Abgeschlagenheit und Konzentrationsschwäche. Mitte Februar 1975 trat Hautjucken auf. Am 20. Februar wurde sie mit dem Verdacht auf eine akute Virushepatitis, nachdem ein deutlicher Ikterus aufgefallen war, in die Klinik eingewiesen. Deutlich ist in der Abbildung 15 der schubförmige Verlauf der Erkrankung zu erkennen. Die Transaminasen liegen zu Beginn bei 400 U/l, fallen dann aber im weiteren Verlauf wieder auf Werte um 100 U/l ab, um dann wieder auf über 500 U/l anzusteigen. Bilirubin, bei Beginn bei 8 mg %, fällt zwischen den Schüben auf fast normale Werte ab, erreicht aber auf dem Höhepunkt der Erkrankung den Wert von 18 mg %. In Abb. 15 ist auch der Verlauf der alkalischen Phosphatase eingezeichnet. Der zu Beginn der Erkrankung erhöhte Wert (240 U/l) normalisiert sich wieder; es ist aber dann ein kontinuierlicher Anstieg zu beobachten. Erst mit dem Einsetzen der immunsuppressiven Therapie kommt es wieder zu einer Normalisierung.
Im weiteren Verlauf steigt die alkalische Phosphatase wieder an und bleibt ständig erhöht.

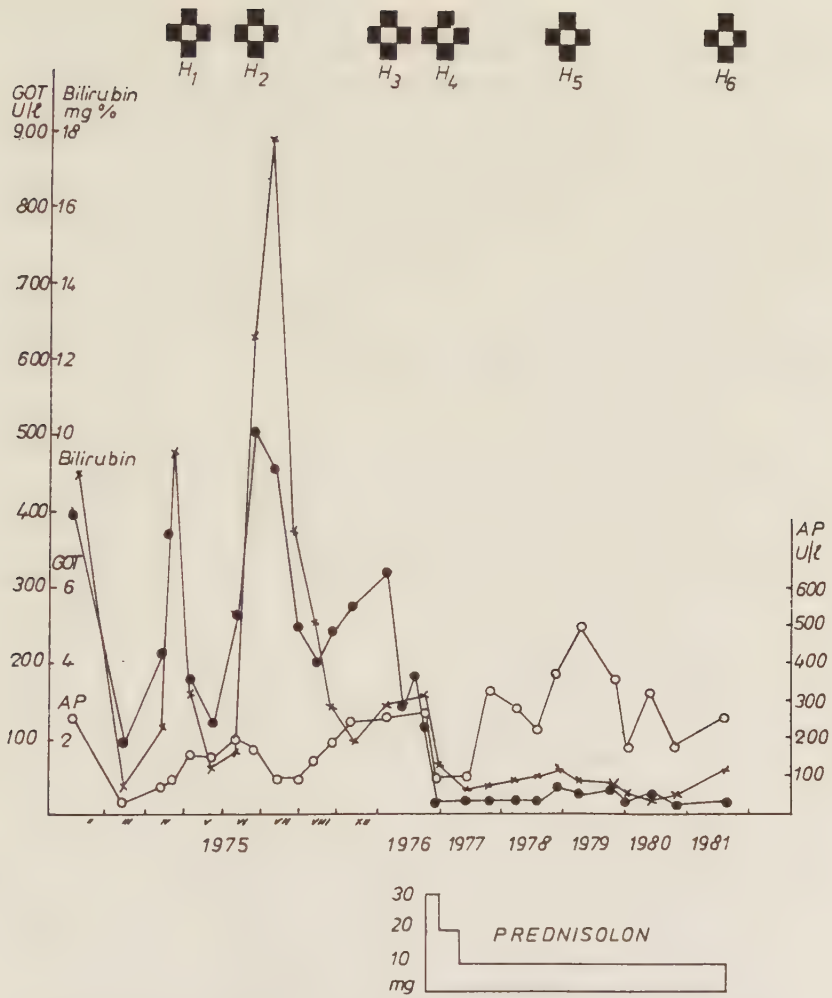


Abb. 15 Biochemische Parameter im Verlauf einer chronisch aktiven Hepatitis mit akutem Beginn und Nachweis von LP-Autoantikörpern.
Pat. S. H. ♀ geb. 25.5.1954

Viel günstiger ist der Einfluß der immunsuppressiven Therapie auf Transaminasen und Bilirubin. Kurz nach Beginn einer immunsuppressiven Therapie gehen sowohl Transaminasen als auch Bilirubin auf Normalwerte zurück. Unter der Therapie verläßt der Wert für das Bilirubin nicht mehr den Normbereich, während Transaminasen unter der Therapie gelegentlich erhöht bleiben (GOT bis 35 U/l).

In Abb. 15 ist der Zeitpunkt der leberbioptischen Untersuchung eingetragen (H_1-H_6).
Dabei wurden folgende Befunde erhoben:

H_1: Mittelschwere floride Hepatitis vom Typ der akuten Virushepatitis.

H_2: Chronisch aktive Hepatitis mit schweren Aktivitätszeichen und beginnender periportaler Fibrose. (CAH II_b)

H_3: Chronisch aktive Hepatitis mit schweren Aktivitätszeichen (CAH II_b).

H_4: Chronisch aktive Hepatitis (CAH II_b) mit portaler und interstitieller Faservermehrung, Gallengangswucherungen und ganz ausgeprägter Gewebseosinophilie.

H_5: Regelrecht aufgebautes Lebergewebe ohne hepatitischen Prozeß, kein zirrhotischer Umbau.

H_6: Chronisch aktive Hepatitis unter Kortison-Therapie mit ausgeprägter fortschreitender Faservermehrung und beginnendem insulärem Umbau, zahlreiche Gallengänge sind zerstört.

Im histologischen Präparat ist zu erkennen, daß der autoimmune Prozeß bis zum Einsetzen der immunsuppressiven Therapie fortschreitet und zum Bild einer chronisch aktiven Hepatitis mit schweren Aktivitätszeichen (CAH II_b) führt (H_1-H_4). Die immunsuppressive Therapie kann ein Remission herbeiführen. (H_5). Leider hat im letzten histologischen Befund die Aktivität trotz immunsuppressiver Therapie wieder etwas zugenommen, wobei jetzt auffällt, daß zahlreiche Gallengänge zerstört sind (H_6). Die gleichzeitige Erhöhung der alkalischen Phosphatase unterstreicht diesen Befund.
Eindrucksvoll ist der Einfluß der immunsuppressiven Therapie auf die gamma-Globuline und noch deutlicher auf die Immunglobuline vom IgG-Typ. Ohne Therapie werden bei den gamma-Globulinen Werte von 33 rel % erreicht. Nach Therapiebeginn liegen sie im Normbereich (17,8 rel %). IgG fällt von 2800 mg/dl vor der Therapie auf Werte um 1000 mg/dl (Abb. 16).
In Abb. 17 wird deutlich, daß die immunsuppressive Therapie die Autoantikörper unterschiedlich beeinflußt. Während Antikörper gegen Kerne (ANA) und glatte Muskulatur (SMA) nach Therapiebeginn nicht mehr vorkommen, bleibt der LP-Autoantikörper trotz immunsuppressiver Therapie mit Titern von 1/512 in der Komplementbindungsreaktion nachweisbar. Aus Abb. 17 ist noch zu entnehmen, daß der Titer der Antikörper gegen glatte Muskulatur mit der Höhe des FIAX-Signals der Antiaktin-Antikörper vom IgG-Typ im Fluoreszenz-Immunoassay korreliert. Auch Antikörper gegen Aktin lassen sich im Verlauf der immunsuppressiven Therapie nicht mehr nachweisen.
Aus Abb. 17 geht auch noch hervor, daß Antikörper gegen Aktin und LP-Antikörper einen entgegengesetzten Verlauf nehmen.

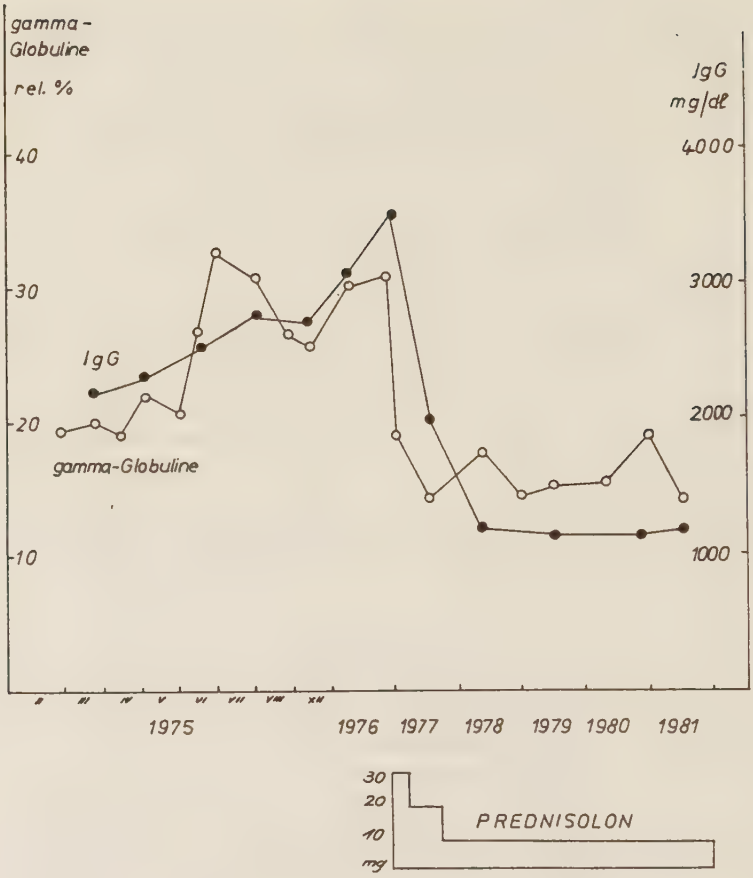
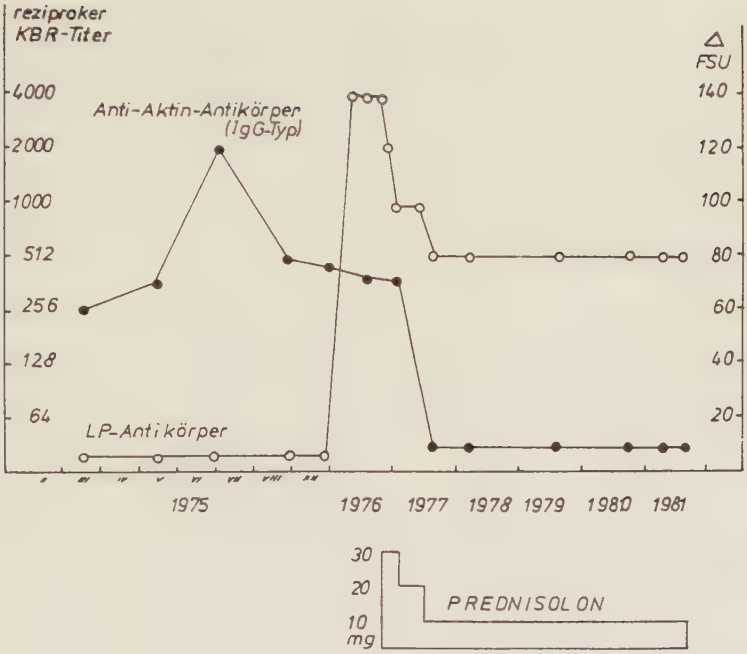


Abb. 16 Immunglobuline im Verlauf einer chronisch aktiven Hepatitis mit akutem Beginn und Nachweis von LP-Autoantikörpern.
Pat. S.H. ♀ geb. 25.5.1954



Autoantikörper:

ANA	ø	ø	+	(+)	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø
SMA	+	+	++	++	++	+	+	ø	ø	ø	ø	ø	ø

Abb. 17 Antikörpermuster im Verlauf einer chronisch aktiven Hepatitis mit akutem Beginn und Nachweis von LP-Autoantikörpern.
Pat. S.H. ♀ geb. 25.5.1954

Bei einer zweiten Patientin mit akutem Krankheitsbeginn soll gezeigt werden, daß neben der Lebererkrankung auch Pankreasgewebe am Entzündungsprozeß beteiligt ist (M., I., geboren am 12.4.1945). Auch diese Patientin wurde unter dem Verdacht auf eine akute infektiöse Hepatitis in die Klinik eingewiesen. Sie klagte über Schmerzen in Knie- und Ellenbogengelenken, gleichzeitig bestand eine Amenorrhoe.
Auch hier liegt ein schubförmiger Verlauf vor. Unter dem Einfluß der immunsuppressiven Therapie sinkt das Bilirubin von 5,5 mg % auf Normalwerte; die Transaminasen fallen mit GOT von 297 U/l auf Werte um 20 U/l. (Abb. 18). Die gamma-Globuline erreichen auf dem Höhepunkt der Erkrankung 46,5 rel %. Unter immunsuppressiver Therapie normalisiert sich dieser Wert für die gamma-Globuline im weiteren Verlauf (20,5 rel %).
Auch die Immunglobuline vom IgG-Typ, die bei Krankheitsbeginn noch bei 4670 mg/dl liegen, sinken unter immunsuppressiver Therapie auf 1578 mg/dl. Wie im ersten Beispiel wird auch bei dieser Patientin der positive Einfluß der immunsuppressiven Therapie durch die Leberhistologie unterstrichen. Der Entzündungsprozeß ist rückläufig unter immunsuppressiver Therapie.

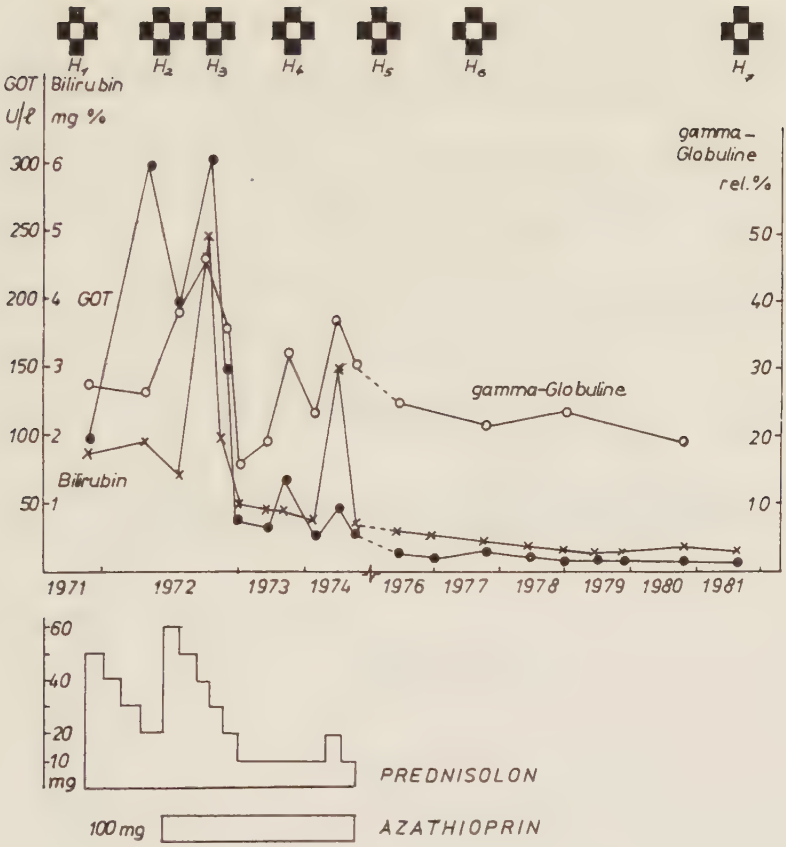


Abb. 18 Biochemische Parameter im Verlauf einer chronisch aktiven Hepatitis mit akutem Beginn und Nachweis von LP-Autoantikörpern.
Pat. M.I. ♀ geb. 12.4.1945

Die histologischen Befunde lauten:

H_1: Frischer Schub einer chronisch aktiven Hepatitis mit schweren Aktivitätszeichen (CAH II_b).

H_2: Chronisch aktive Hepatitis mit schweren Aktivitätszeichen (CAH II_b) und Umbautendenz, einzelne Gallengangsregenerate.

H_3: Chronisch aktive Hepatitis mit schweren Aktivitätszeichen (CAH II_b) und erheblicher periportaler und intralobulärer Fibrose.

H_4: Schwere chronisch aktive Hepatitis (CAH II_b) mit periportaler Fibrose.

H_5: Chronisch aktive Hepatitis mit leichten Aktivitätszeichen (CAH II_a) und mäßiger periportaler Fibrose.

H_6: Gering aktive chronisch aktive Hepatitis (CAH II_a).

H_7: Chronisch persistierende Hepatitis (CPH), gering aktiv.

In Abb. 19 wird deutlich, daß bei dieser Patientin die alpha-Amylase über Jahre hinweg erhöht ist (Werte bis 700 U/l). Dies spricht für eine gleichzeitige entzündliche Reaktion von Leber und Pankreas.
Die alkalische Phosphatase, die zu Beginn der Erkrankung erhöht ist, normalisiert sich unter der immunsuppressiven Therapie. Für eine Beteiligung der Gallengänge am entzündlichen Prozeß sprechen die im histologischen Präparat gefundenen Gallengangsregenerate. Das Antikörpermuster nimmt den schon an der Patientin S., H. aufgezeigten Verlauf unter der immunsuppressiven Therapie. Der LP-Antikörper schwankt in seiner Titerhöhe zwischen 1/512 und 1/2000, verschwindet aber

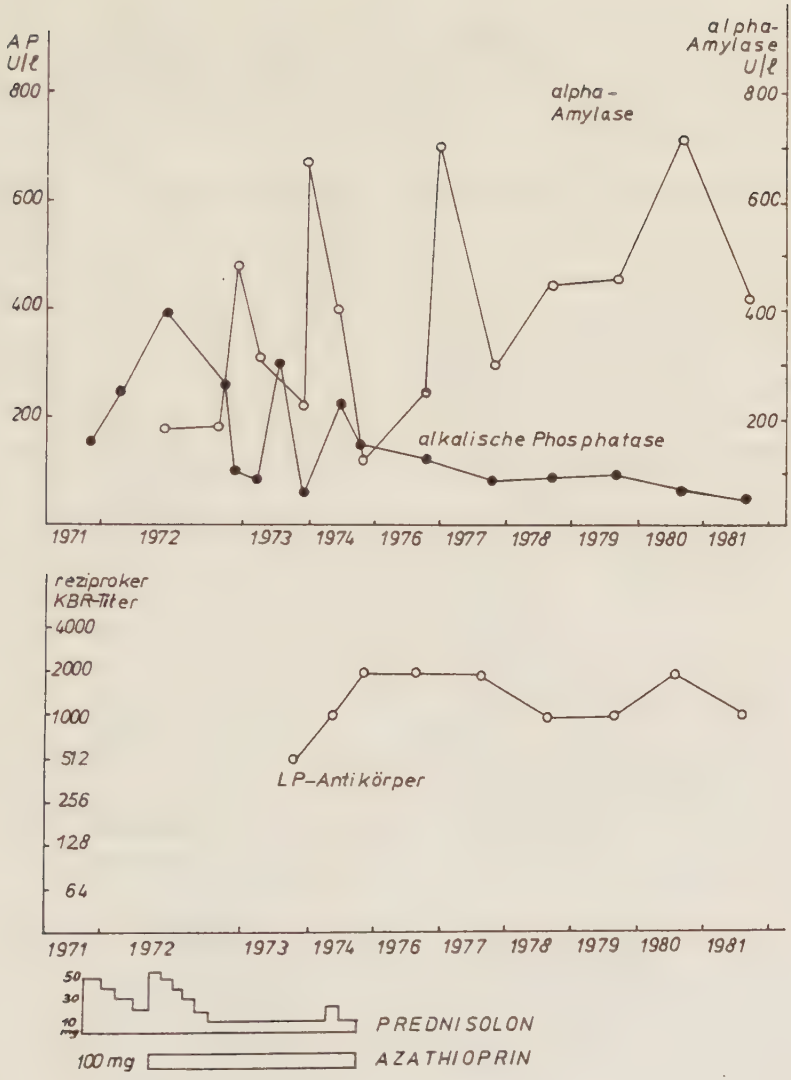


Abb. 19 Biochemische Parameter und Antikörpermuster im Verlauf einer chronisch aktiven Hepatitis mit akutem Beginn und Nachweis von LP-Autoantikörpern. Pat. M.I. ♀ geb. 12.4.1945

unter der immunsuppressiven Therapie nicht. Dagegen werden Autoantikörper, die in der Immunfluoreszenz nachgewiesen werden, also Antikörper gegen Kerne und glatte Muskulatur, nicht mehr gefunden.

b) Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf

Bei Patient S., W. sind zu Anfang nur die Transaminasen erhöht. Die Erkrankung wird zufällig bei einer Blutspende entdeckt. Zwei Jahre später hat der Patient den ersten Schub mit GOT 425 U/l und Bilirubin 2,8 mg %. Auch die alkalische Phosphatase ist leicht erhöht mit 236 U/l. Alle Werte normalisieren sich unter der immunsuppressiven Therapie (Abb. 20). Im histologischen Präparat nimmt die entzündliche Aktivität langsam zu. Beginnend mit einer chronisch persistierenden Hepatitis (H_1), über eine chronisch aktive Hepatitis mit leichter Aktivität (CAH II_a) (H_2), wird in H_3 eine chronisch aktive Hepatitis mit schwerer Aktivität (CAH II_b) erreicht. Auch hier verspricht eine immunsuppressive Therapie einen Rückgang der entzündlichen Aktivität. Der letzte histologische Befund zeigt eine chronisch aktive Hepatitis unter immunsuppressiver Therapie mit geringer Aktivität und Fibrose. In keinem histologischen Präparat sind Veränderungen an den Gallengängen erkennbar. Eindrucksvoll ist auch bei diesem Patienten der Rückgang der gamma-Globuline von 35 rel % auf 19 rel % und der IgG von 2700 mg/dl auf 1500 mg/dl unter der immunsuppressiven Therapie (Abb. 21).
Wie bei Patienten mit akutem Krankheitsbeginn fallen auch bei Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf die Titer der Autoantikörper gegen Kerne (ANA) und glatte Muskulatur (SMA) in der Immunfluoreszenz unter der immunsuppressiven Therapie ab, oder diese Autoantikörper werden nicht mehr nachweisbar. ANA vor Therapie-

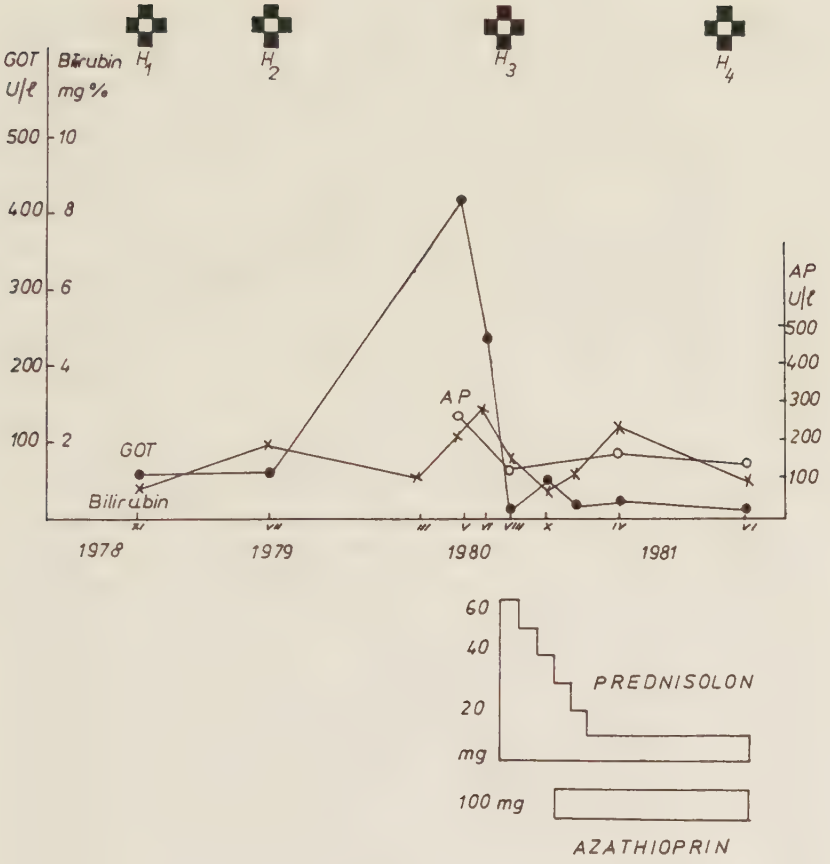


Abb. 20 Biochemische Parameter einer autoimmunen chronisch aktiven Hepatitis mit schleichendem Krankheitsverlauf und Nachweis von LP-Autoantikörpern. Pat. S.W. ♂ geb. 28.12.1958

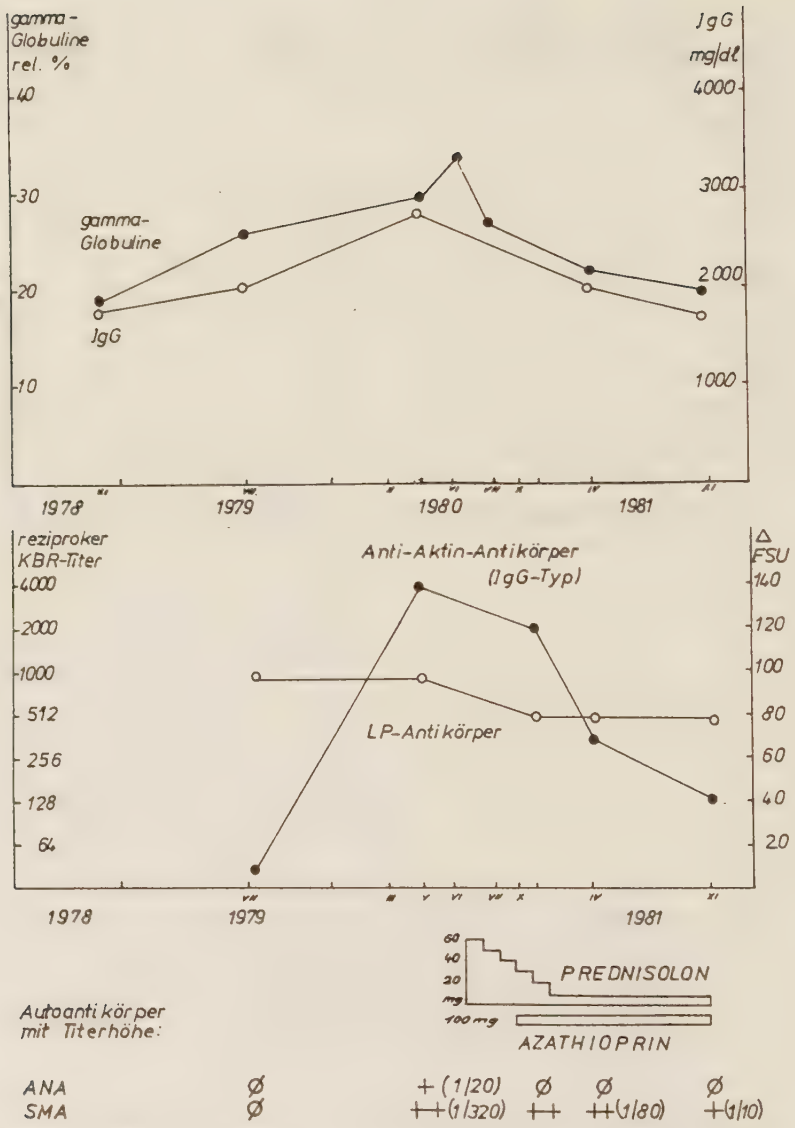


Abb. 21 Immunglobuline und Antikörpermuster einer autoimmunen chronisch aktiven Hepatitis mit schleichendem Krankheitsverlauf und Nachweis von LP-Autoantikörpern. Pat. S.W. ♂ geb. 28.12.1958

beginn mit einem Titer von 1/20 fehlt im weiteren Verlauf, SMA mit einem Titer von 1/320 fällt auf einen Titer von 1/10 ab. Entsprechend verhalten sich die Anti-Aktin-Antikörper vom IgG-Typ im fluorometrischen Immunoassay (FIAX). Der LP-Antikörper dagegen bleibt auch unter der immunsuppressiven Therapie mit einem Titer von 1/512 nachweisbar.
Bei einer zweiten Patientin mit schleichendem Krankheitsverlauf (K.,A., geboren am 1.2.1934) sind ebenfalls alpha-Amylase und alkalische Phosphatase grenzwertig erhöht, fallen jedoch unter der immunsuppressiven Therapie wieder auf Normalwerte ab. Die Patientin begibt sich in ärztliche Behandlung, weil schon über Jahre hinweg Abgeschlagenheit, Gelenkschmerzen in Schulter und Ellenbogen und diffuse Oberbauchbeschwerden vorhanden sind.Im Unterschied zu den vorherigen Beispielen bleibt das Bilirubin immer im Normbereich. Nach Einsetzen der Therapie erreichen gamma-Globuline und Transaminasen wieder Normalwerte.(GOT sinkt von 130 U/l auf 11 U/l, gamma-Globuline von 28,3 rel % auf 19,5 rel %). Auch hier ist der Einfluß der immunsuppressiven Therapie im histologischen Präparat erkennbar. Während vor Therapiebeginn eine fortschreitende floride chronisch aktive Hepatitis mit deformierten Gallengängen vorlag, kommt es unter der Therapie mit Prednisolon und Azathioprin zu einer chronisch persistierenden Hepatitis, wobei aber noch immer ein unregelmäßiges Gallengangsepithel vorliegt.
Die LP-Autoantikörper sind auch bei dieser Patientin nach Einsetzen der immunsuppressiven Therapie nachweisbar. Es erfolgt lediglich ein Rückgang des LP-Antikörpers in der Komplementbindungsreaktion um eine Titerstufe.
Unter der Therapie sind Antikörper gegen Kerne und glatte Muskulatur nicht mehr nachweisbar.

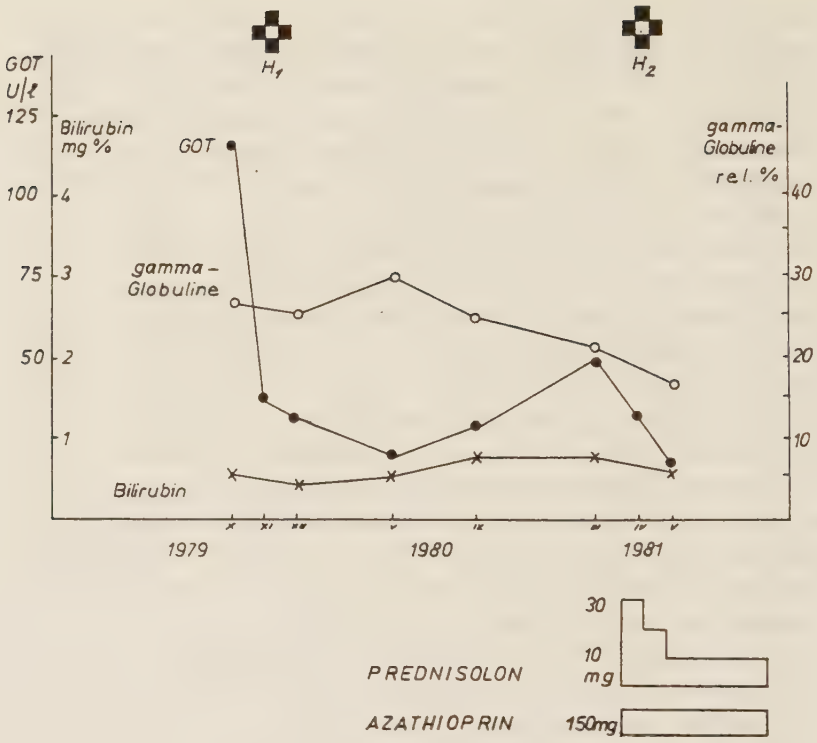


Abb. 22 Biochemische Parameter einer autoimmunen chronisch aktiven Hepatitis mit schleichendem Krankheitsverlauf und Nachweis von LP-Autoantikörpern. Pat. K.A. ♀ geb. 1.2.1934

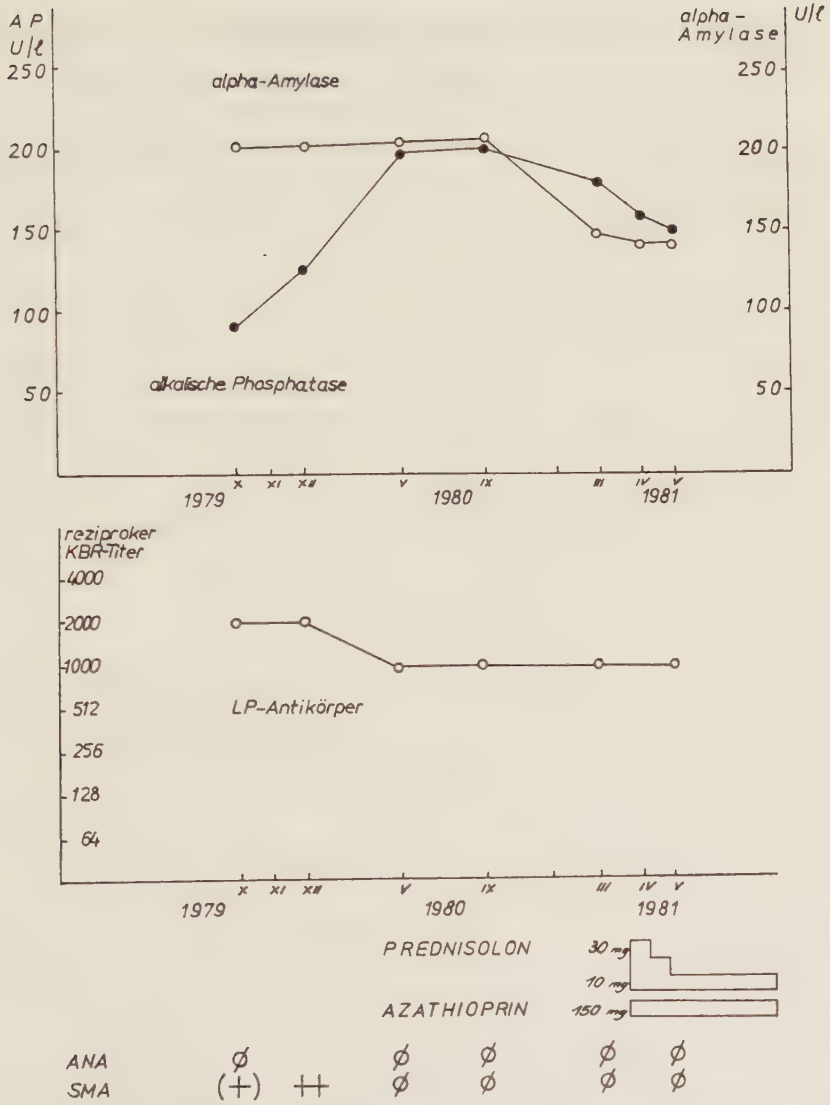


Abb. 23 Biochemische Parameter und Antikörpermuster einer autoimmunen chronisch aktiven Hepatitis mit schleichendem Krankheitsverlauf und Nachweis von LP-Autoantikörpern. Pat. K.A. ♀ geb. 1.2.1934

13. Der Einfluß der immunsuppressiven Therapie .

Von den 20 Patienten mit chronischer Hepatitis und Nachweis des komplementbindenden LP-Autoantikörpers wurden 16 immunsuppressiv behandelt. Dabei erhielten sechs Prednisolon allein, zehn zusätzlich Azathioprin.
Die Anfangsdosis von Prednisolon schwankte zwischen 30 und 60 mg, die Erhaltungsdosis betrug durchschnittlich 10 mg. Azathioprin wurde in einer Dosis von 100 - 150 mg verabreicht. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 3,5 Jahre, im einzelnen zwischen 8 Monaten und 7 Jahren.
In Tab. IX ist deutlich zu erkennen, daß der Einfluß der Therapie auf biochemische und serologische Parameter unterschiedlich günstig ist.
Bilirubin, Transaminasen, gamma-Globuline und Immunglobuline vom IgG-Typ normalisieren sich.
Deutlich ist auch der Rückgang des Nachweises von Autoantikörpern wie ANA und SMA.
Die Werte der alkalischen Phosphatase gehen im allgemeinen unter der Therapie zurück; bei einer Patientin ist der weitere Verlauf der alkalischen Phosphatase jedoch von der immunsuppressiven Therapie völlig unabhängig. Auch die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) geht stark zurück, bleibt aber noch erhöht.
Am wenigsten beeinflußt von der immunsuppressiven Therapie wird der LP-Autoantikörper. Mit Ausnahme von einer Patientin (S., H.) beträgt der Rückgang nur eine Titerstufe. Bei dieser Patientin war ein Rückgang um drei Titerstufen zu beobachten.(1/4000 - 1/512).
Bei 9 von 14 Patienten (64,2 %) unter immunsuppressiver Therapie und gleichzeitiger leberbioptischer Untersuchung ließ sich auch objektiv eine Besserung des histologischen Befundes nachweisen, das heißt, es kam zu einer Abnahme der entzündlichen Aktivität.

Parameter	vor der Therapie		unter der Therapie			Irrtums-wahrschein-lichkeit
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s		
BSG (1. Stunde)	45,1	22,3	18,9	10,5	mm n. W.	$p < 0,01$
Bilirubin	2,53	2,43	0,85	0,19	mg%	$p < 0,02$
GOT	137,8	105,7	17,7	5,4	U/l	$p < 0,001$
GPT	207,2	196,3	22,0	16,6	U/l	$p < 0,01$
gamma-Globuline	34,0	8,5	20,7	5,0	rel%	$p < 0,001$
IgG	3068,9	1276,0	1591,0	454,3	mg/dl	$p < 0,01$

	Anzahl der Patienten	
SMA nachweisbar bei	10	6
Titer > 1/20	8	1
Titer < 1/20	2	5
ANA nachweisbar bei	7	2
Titer > 1/20	3	1
Titer < 1/20	4	1
Alkalische Phosphatase erhöht bei	7	1
LP-Autoantikörper	Rückgang um eine Titerstufe	

Tab. IX Einfluß der immunsuppressiven Therapie auf biochemische und serologische Parameter bei 16 behandelten Patienten. $\bar{x}$ = Mittelwert, s = Standardabweichung.

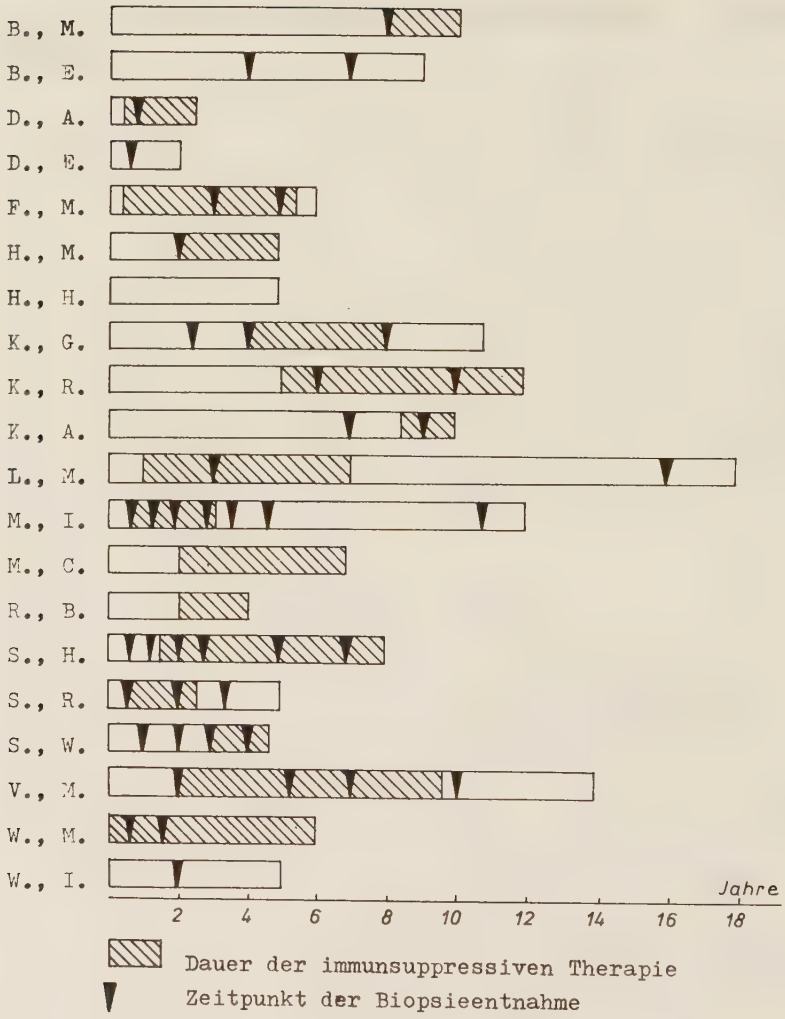


Abb. 24 Dauer der Therapie und Zeitpunkt der leberbioptischen Untersuchung.

Ergebnis der histologischen Untersuchungen:
(Zeitpunkt der Biopsieentnahme und Therapiedauer siehe Abb. 24)

B., M. 1. CPH.

B., E. 1. CPH, 2. CPH.

D., A. 1. CAH II_b.

D., E. 1. CPH.

F., M. 1. CAH II_a, 2. CPH.

H., M. 1. CAH II_b.

H., H. bisher keine Biopsie

K., G. 1. CAH II_b, 2. CAH II_b, 3. CAH II_b.

K., R. 1. CAH II_b, 2. CAH II_a.

K., A. 1. CAH II_a, 2. CPH.

L., M. 1. ruhende Leberzirrhose, 2. progrediente Leberzirrhose.

M., I. 1. CAH II_b, 2. CAH II_b, 3. CAH II_b, 4. CAH II_b, 5. CAH II_b, 6. CAH II_a, 7. CPH.

M., C. bisher keine Biopsie

R., B. bisher keine Biopsie

S., H. 1. Akute Virushepatitis, 2. CAH II_b, 3. CAH II_b, 4. CAH II_b, 5. ohne hepatitische Zeichen, 6. CAH II_b.

S., R. 1. Akute Virushepatitis, 2. CAH II_a, 3. CAH II_a.

S., W. 1. CPH, 2. CAH II_a, 3. CAH II_b, 4. CAH II_a.

V., M. 1. CAH II_b, 2. ohne hepatitische Zeichen, 3. CAH II_a, 4. CAH II_a.

W., M. 1. Akute Virushepatitis, 2. CAH II_a.

W., I. 1. progrediente Leberzirrhose.

14. Abgrenzung der LP-Antikörper-positiven chronisch aktiven Hepatitis gegenüber der klassischen lupoiden Hepatitis.

Auch bei der klassischen lupoiden Hepatitis lassen sich zwei Formen unterscheiden: eine chronisch aktive Hepatitis mit akutem Beginn (Frühstadium der lupoiden Hepatitis) und eine chronisch aktive Hepatitis mit schleichendem Krankheitsverlauf (Spätstadium). Typisch ist auch das Auftreten von Schüben. Zwei Altersgruppen sind bevorzugt betroffen: Mädchen und junge Frauen zwischen 10 und 25 Jahren und Frauen zwischen 40 und 50 Jahren.
Bei Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis und Nachweis von LP-Autoantikörpern scheinen alle Altersgruppen betroffen zu sein, wenn auch jüngere Patienten (bis 25 Jahre) am stärksten vertreten sind. Berg (7) gibt an, daß bei Patienten mit klassischer lupoider Hepatitis die Fälle mit schleichender Verlaufsform weitaus häufiger seien als solche mit akutem Krankheitsbeginn.
Auch bei den hier beschriebenen 20 Fällen mit LP-Autoantikörpern beträgt das Verhältnis akuter Beginn : schleichendem Verlauf 40 : 60, jedoch wird nach Aufdecken neuer Fälle mit LP-Autoantikörpern die Tendenz deutlich, daß beide Formen eher gleichmäßig vertreten sind.
Frühsymptome wie Müdigkeit, Übelkeit, Gliederschmerzen und endokrinologische Störungen (Dys- und Amenorrhoe) kommen bei beiden Erkrankungen vor, ebenfalls Multisystem-Manifestationen wie Nephritis, Thyreoiditis und hämolytische Anämie.
Im histologischen Präparat unterscheiden sich klassische lupoide Hepatitis und chronisch aktive Hepatitis mit Nachweis von LP-Antikörpern nicht wesentlich. Man findet bei beiden Erkrankungen dichte plasmazelluläre und lymphozytäre Infiltrate, vorwiegend periportal, hepatozelluläre und periportale Nekrosen,

sowie eine aktive portale und intraseptale Fibrose. Auffällig ist jedoch, daß in einigen Fällen bei Patienten mit LP-Autoantikörpern zerstörte Gallengänge und Gallengangsproliferate vorkommen. Die ausgeprägte Gewebseosinophilie, die bei 1/3 der Patienten gefunden wurde, führte zum Verdacht auf einen Medikamentenschaden. Auch in den wesentlichen biochemischen Befunden sind keine Unterschiede festzustellen. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist stark beschleunigt mit 40 mm n.W. nach einer Stunde. Auch die Transaminasen sind meist nicht über 400 - 600 U/l erhöht, bei Patienten mit LP-Autoantikörpern sind meist die Werte für GPT höher als die für GOT. Bilirubin ist meist nur mäßig erhöht. Die gamma-Globuline liegen bei Patienten mit LP-Autoantikörpern durchschnittlich bei 30 rel % und damit niedriger als bei Patienten mit klassischer lupoider Hepatitis. Hier liegen die Werte für die gamma-Globuline zwischen 35 und 50 rel %. Häufiger als bei der lupoiden Hepatitis scheint die alkalische Phosphatase erhöht zu sein, vor allem bei Patienten mit akutem Krankheitsbeginn.
Der wichtigste Unterschied zwischen Patienten mit klassischer lupoider Hepatitis und Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis und Nachweis von LP-Autoantikörpern besteht im unterschiedlichen Nachweis von hochtitrigen Antikörpern gegen Kerne und glatte Muskulatur. Während diese Antikörperkonstellation geradezu typisch für die lupoide Hepatitis ist, hatte nur ein Patient mit LP-Autoantikörpern dieses Antikörpermuster (= 5 %).Dies spricht für eine Sonderform einer autoimmunen chronisch aktiven Hepatitis.

Diskussion

Schon 1950 haben Waldenström und 1956 Bearn und Mitarbeiter eine relativ schwer verlaufende Form der chronischen Hepatitis mit Hypergammaglobulinämie beschrieben, die histologisch das Bild einer schweren plasmazellulären periportalen Infiltration mit Parenchymnekosen aufwies (2, 59). Saint beobachtete 1953 eine "infektiöse Hepatitis" mit ungünstiger Prognose. Er bezeichnete diese Form wegen der fortschreitenden entzündlichen Reaktion in der Leber als "aktive chronische Hepatitis"(50). Der Anstoß zu weiteren immunologischen Untersuchungen bei Lebererkrankungen erfolgte durch die Entdeckung von LE-Zellen durch Joske und King 1955 bei 2, sowie Mackay 1956 bei 5 Patienten mit chronischer Hepatitis (29, 34). Die mit dem Nachweis antinukleärer Antikörper verbundene Bezeichnung lupoide Hepatitis (Mackay 1956) wurde von verschiedenen Autoren (Popper 1965, Miescher 1966 und Mackay 1967) später wieder abgelehnt, da es eine für die Leber charakteristische Veränderung beim Lupus erythematodes disseminatus nicht gibt, der Befall der Niere, ein häufiges Frühsymptom des Lupus erythematodes eher eine Ausnahme bei der chronischen Hepatitis darstellt, und das Spektrum der Kernantikörper beim Lupus erythematodes sich wesentlich von dem der chronischen Hepatitis unterscheidet (34 - 37, 44, 46). Während nun bei einer Anzahl von Patienten hochtitrige Antikörper gegen Kerne und glatte Muskulatur nachgewiesen wurden, konnte bei einer Gruppe von Patienten, die histologisch das Bild einer chronisch aktiven Hepatitis zeigten und HB_sAg- und HB_sAk-negativ waren, diese Antikörper nicht oder nur schwach gefunden werden. Die Entdeckung des LP-Antikörpers erlaubt den Schluß, daß es sich hier um eine Subgruppe einer autoimmunen chronisch aktiven Hepatitis handeln muß.

Seren von 250 Patienten mit autoimmuner chronisch aktiver Hepatitis wurden in der Komplementbindungsreaktion mit Zytoplasmaextrakt aus Rattenleber getestet. Dabei reagierten nur Seren von 20 Patienten positiv. Dieses Verhältnis würde eine Häufigkeit von 8 % an der autoimmunen chronisch aktiven Hepatitis bedeuten. Die Existenz einer Subgruppe wurde auch dadurch unterstrichen, daß diese Form der chronisch aktiven Hepatitis mit Hypergammaglobulinämie nur in der Komplementbindungsreaktion unter Verwendung von Extrakten aus Leber und Pankreas, nicht jedoch mit der Methode der Immunfluoreszenz erfaßt werden kann. Die von Rizetto et al. beschriebenen Autoantikörper gegen Leber- und Nierenmikrosomen spielen wegen ihrer Seltenheit für die Differentialdiagnose chronischer Leberkrankheiten nur eine untergeordnete Rolle (49). Von Interesse ist allerdings, daß sie eine partielle Organspezifität erkennen lassen, ähnlich den bei endokrinologischen Krankheiten vorkommenden mikrosomalen Antikörpern gegen Schilddrüse, Parietalzellen des Magens und Nebennierenrinde (51). Wie bei allen autoimmunen Leberkrankheiten ist auch bei dieser Form der chronisch aktiven Hepatitis das weibliche Geschlecht wesentlich häufiger betroffen als das männliche, nämlich in einem Verhältnis weibliche : männlichen Patienten wie 9 : 1. Zur Altersverteilung läßt sich sagen, nachdem inzwischen weitere Patienten in dieses Kollektiv aufgenommen worden sind, daß alle Altersgruppen betroffen sein können. Es haben sich aber drei Altersbereiche herauskristallisiert, denen die Patienten hauptsächlich angehören:

1. Mädchen in der Pubertät und junge Frauen bis 25 Jahre. Über 40 % der Patienten fallen in diese Altersgruppe.
2. Frauen zwischen 35 und 45 Jahren; bei dieser Altersgruppe beträgt der Anteil am Gesamtkollektiv ungefähr 25 %.
3. Frauen nach der Menopause mit einem Anteil von 35 %.

Über die Altersverteilung bei Männern läßt sich wegen der geringen Zahl der Patienten wenig sagen. Es scheint, daß auch hier alle Altersgruppen betroffen sein können, nachdem neben den zwei jungen männlichen Patienten ein weiterer Fall entdeckt werden konnte. Dieser Mann erkrankte im Alter von 61 Jahren.

Wie bei der klassischen lupoiden Hepatitis gelingt es, zwei Gruppen zu bilden:

1. Patienten, bei denen der Beginn der Erkrankung klinisch einer akuten Virushepatitis gleicht. Die Patienten klagen über Müdigkeit, Übelkeit und Arthralgien. Fieber kann bestehen, der Stuhl ist hell, der Urin dunkel. Endokrinologische Störungen wie Dys- und Amenorrhoe können schon Monate bestehen. Manchmal wird auch über Juckreiz geklagt.
2. Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf. Sie klagen über seit Monaten bestehende Leistungsminderung, Müdigkeit und Appetitlosigkeit. In der Anamnese besteht kein Hinweis auf eine durchgemachte Hepatitis. Oft wird die Diagnose zufällig bei der Bestimmung der Transaminasen gestellt.

Während bei den hier beschriebenen 20 Patienten die Gruppe mit schleichendem Krankheitsverlauf noch überwiegt, läßt sich nun, nachdem weitere Patienten mit dieser Erkrankung entdeckt worden sind, die Tendenz beobachten, daß dieses Verhältnis eher ausgeglichen ist. 75 % der Patienten mit akutem Beginn sind unter 25 Jahre alt; kein Patient mit akutem Beginn war älter als 40 Jahre alt. Bei Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf dagegen waren nur 30 % unter 25 Jahren.

Auch in den histologischen Befunden unterscheiden sich beide Gruppen:

Erfolgt bei Patienten mit akutem Krankheitsbeginn die histologische Untersuchung vor Ablauf eines Vierteljahres nach Krankheitsbeginn, so lautet der Befund akute Virushepatitis. Wird die bioptische Untersuchung erst später durchgeführt, liegt regelmäßig eine chronisch aktive Hepatitis vor. Biopsien nach über dreijährigem Verlauf zeigen schon deutliche Übergänge zur Leberzirrhose. Bei Patienten mit schleichendem Verlauf schreitet der entzündliche Prozeß in der Leber langsamer voran. In dieser Gruppe wird sehr häufig bei der ersten Biopsie eine chronisch persistierende Hepatitis festgestellt, in einem Fall nach einem über siebenjährigen Verlauf der Erkrankung.
Bisher nicht geklärt ist die ausgeprägte Gewebseosinophilie im Leberpunktat. Dieser Befund wurde bei 30 % der Patienten gestellt. Es ist bekannt, daß Komplementfaktoren (C_{5a}) eosinophile Granulocyten am Entzündungsherd anziehen können (17, 30). Weiter weiß man, daß Immunkomplexe die Fähigkeit besitzen, entweder direkt oder über den alternierenden Weg Komplement zu aktivieren (11). Dadurch werden Mediatoren der unspezifischen Immunreaktion freigesetzt. Potter und Mitarbeiter fanden eine Verminderung von C_4 bei allen Formen chronischer Leberkrankheiten, besonders ausgeprägt bei den hypergammaglobulinämischen Formen (48). Andere Autoren beobachteten auch eine Erniedrigung von C_3 und C_4 (32, 57). Es ist aber nicht geklärt, inwieweit eine Beziehung hergestellt werden kann zwischen dem Auftreten von Immunkomplexen und der Schädigung der Leber. Auffällig ist das häufige Auftreten von Multisystem-Manifestationen (in 75 %). Dies unterstreicht den autoimmunen Charakter dieser chronischen Lebererkrankung. Sie werden auch bei Patienten mit klassischer lupoider Hepatitis gelegentlich beobachtet. Am häufigsten bestand gleichzeitig neben der Lebererkrankung eine Struma diffusa und/oder nodosa (in 30 %).

Ein Raynaud-Syndrom oder eine Pyelonephritis trat jeweils bei 15 % der Patienten auf, eine Glomerulonephritis oder eine erosive Gastritis jeweils bei 10 % der Patienten. Bei 15 % waren die Werte für die Amylase erhöht, in einem Fall sind die Amylasewerte schon seit 9 Jahren erhöht, so daß hier eine chronische, eventuell autoimmune, Pankreatitis vorliegt. Je ein Patient hatte gleichzeitig eine hämolytische Anämie und einen akuten M. Werlhof bzw. ein Sjögren-Syndrom.

Das Bilirubin ist hauptsächlich bei Patienten mit akutem Beginn erhöht, meist aber nur mäßig zwischen 2 - 6 mg %. Im Schub kann es kurzfristig auf Werte über 10 mg % auch bei Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf ansteigen. Eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase, vor allem bei Patienten mit akutem Beginn, ist nicht ungewöhnlich. Eine Erhöhung fand sich bei der Hälfte dieser Patienten. Dagegen findet man diesen Befund nur bei 25 % der Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf, wobei dann die alkalische Phosphatase nur grenzwertig erhöht ist. Bei 20 % der Patienten wurden auch im histologischen Präparat Veränderungen an den Gallengängen gefunden. Diese waren teilweise zerstört. Klöppel (Path. Inst. Univ. Hamburg) konnte retrospektiv in einem Fall histologische Veränderungen wie bei Patienten mit Frühform einer primär biliären Zirrhose beobachten (persönliche Mitteilung). Während bei Patienten mit schleichendem Verlauf die Transaminasen sogar normal sein können, in der Regel aber unter 300 u/l liegen, sind die Transaminasen bei Patienten mit akutem Beginn immer erhöht, häufig sogar über 300 U/l. Meist zeigt die GPT einen stärkeren Anstieg als die GOT.

Neben der Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, die auf 40 mm n.W. im Durchschnitt in der ersten Stunde beschleunigt ist, während sie bei der akuten Virushepatitis in der Regel nicht über 10 mm n. W. liegt, läßt auch die

Erhöhung der gamma-Globuline die Abgrenzung einer autoimmunen chronisch aktiven Hepatitis von einer akuten Virushepatitis zu (7). Durchschnittlich waren die gamma-Globuline in beiden Gruppen auf 30 rel % erhöht, vorwiegend zu Lasten der IgG. Die Immunglobuline vom IgG-Typ waren in 95 % erhöht. IgM und IgA können gleichzeitig über dem Normbereich liegen.

Auffällig ist, daß bei 25 % der Patienten in der Immunfluoreszenz Antikörper gegen Kerne und glatte Muskulatur nie nachgewiesen werden konnten. Nur in einem Fall konnte das für die lupoide Hepatitis typische Antikörpermuster mit Nachweis hochtitriger Antikörper gegen Kerne und glatte Muskulatur gefunden werden. Der LP-Antikörper war in der KBR mit Titerstufen zwischen 1/512 und 1/4000 bei allen Patienten nachweisbar. Bei 60 % der Patienten gelang gleichzeitig auch der Nachweis von SMA. Es konnte gezeigt werden, daß diese Antikörper gegen Aktin gerichtet und vom IgG-Typ sind. Nur bei 20 % der Patienten konnten antinukleäre Antikörper gefunden werden.

Vor kurzem war es möglich, bei 20 % der Patienten im fluorometrischen Immunoassay (FIAX) Antikörper gegen SMPs (submitochondriale Partikel), die durch Beschallen von Mitochondrien aus Rinderherzen, aber auch aus Leber und Niere der Ratte, gewonnen werden können, zu finden. Der Nachweis von Antikörpern gegen SMPs ist typisch für cholestatische Lebererkrankungen wie die primär biliäre Zirrhose und die cholestatische chronisch aktive Hepatitis (1). Es fällt auf, daß bei diesen Patienten die alkalische Phosphatase im Verlauf der Erkrankung erhöht war. Histologisch fand sich bei allen eine stark entzündliche Aktivität mit teilweisem Übergang in eine Zirrhose. Bei allen Patienten waren Immunkomplexe nachweisbar. In einem Fall waren die Gallengänge im Sinne einer Cholangitis verändert.

Bei der Hälfte der Patienten war neben den IgG auch das IgM erhöht.
Es fällt schwer, diesen Sachverhalt zu interpretieren. Man muß annehmen, daß neben den periportalen Infiltrationen von Lymphozyten und Plasmazellen auch entzündliche Reaktionen an den Gallengängen ablaufen. Der entscheidende Unterschied zur primär biliären Zirrhose und zur cholestatischen chronisch aktiven Hepatitis ist aber das sehr gute Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie. Es kommt im allgemeinen unter der Therapie zu einer Normalisierung der alkalischen Phoshpatase. Nur in einem Fall stieg im weiteren Verlauf die alkalische Phosphatase wieder an und war auch durch die weitere Therapie nicht zu beeinflussen.
Der Nachweis von Immunkomplexen korreliert mit dem Grad der entzündlichen Aktivität im histologischen Präparat, d.h. der Nachweis gelingt erst bei stark entzündlich verändertem Lebergewebe (CAH II_b) oder bei Fortschreiten zur Leberzirrhose. Keine Immunkomplexe konnten bei der chronisch persistierenden Hepatitis und bei der chronisch aktiven Hepatitis mit geringen Entzündungszeichen (CAH II_a) nachgewiesen werden. Man nimmt heute an, daß die Leber, und hier vor allem die Kupffer'schen Sternzellen,eine dominierende Rolle bei der Clearence von kolloidalem Material, wie z. B. Immunkomplexen, spielt. Während die meisten Makrophagen die Fähigkeit besitzen, die Antigenität von Stoffen zu vergrößern, scheint aus immunologischer Sicht die Hauptfunktion der Kupffer'schen Sternzellen die Zerstörung von Antigenen zu sein (23). Bei chronischen Lebererkrankungen, vor allem solchen, die mit einer schweren Störung der Leberfunktion einhergehen, können die Kupffer'schen Sternzellen ihrer Aufgabe nicht mehr in vollem Umfang nachkommen.

Auch die Entwicklung portosystemischer Kollateralen bei portaler Hypertension vermindert weiterhin die Effektivität der Kupffer'schen Sternzellen. Dies führt zur stärkeren Anlieferung von Antigenen an andere phagozytierende Zellen in Milz und Knochenmark. Dadurch erhöht sich aber der Grad der Antigenität (16, 58).

Bei allen 16 Patienten (= 80 %), die immunsuppressiv behandelt wurden, kam es zu einer deutlichen Besserung des klinischen Befundes. Auch histologisch konnte bei 9 Patienten (= 64 %) ein Rückgang der entzündlichen Aktivität nachgewiesen werden. Es konnte kein Unterschied zwischen Patienten, die mit Prednisolon allein oder in Kombination mit Azathioprin behandelt wurden, festgestellt werden. Durch die Kombination mit Azathioprin lassen sich aber Kortikosteroide einsparen. Zwei der unbehandelten Patienten entwickelten innerhalb von 3 Jahren nach Diagnosestellung einer chronisch aktiven Hepatitis eine Leberzirrhose. Bei einer Patientin kam es innerhalb von 8 Jahren zu einer Stabilisierung der chronisch aktiven Hepatitis unter der immunsuppressiven Therapie. Nach Absetzen dieser Therapie wurde bei dieser Patientin nach 4 Jahren eine inkomplette Leberzirrhose mit Ösophagusvarizen festgestellt.

Kontollierte Studien in England, USA und Dänemark ergaben, daß Prednisolon allein oder in Kombination mit Azathioprin in über 80 % zur klinischen und biochemischen und in 60 % auch zur histologischen Remission führt. (18, 19, 41, 45, 52, 54, 55, 62). Es konnte ferner gezeigt werden, daß Patienten weiblichen Geschlechts mit organunspezifischen Autoantikörpern (autoimmune chronisch aktive Hepatitis) am besten auf die Therapie ansprechen.

Nach einer Studie am Royal Free Hospital, London, lebten nach 10 Jahren noch 63% der immunsuppressiv behandelten Patienten, während nur noch 27 % der unbehandelten Patienten nach diesem Zeitraum am Leben waren (31).
Die Verabreichung von Prednisolon jeden zweiten Tag hat sich nicht bewährt (56). Obwohl Prednison in der Leber zu Prednisolon metabolisiert wird, bringt eine Verabreichung von Prednisolon keine Vorteile. Bei Leberzellnekrosen ist zwar die Umwandlung von Prednison vermindert, dieses Defizit wird aber durch die verzögerte Elimination aus dem Blut wieder wettgemacht (20).
Nach bisherigen Beobachtungen bleibt der Leber-Pankreas-spezifische Antikörper, unabhängig von der immunsuppressiven Therapie, über viele Jahre hinweg nachweisbar. Die Titerstärke fällt in der Regel unter der Therapie nur um eine Titerstufe ab.
LP-Autoantikörper konnten bisher nur bei Leberkrankheiten nachgewiesen werden, dagegen nicht bei Lupus erythematodes disseminatus oder anderen organspezifischen Autoimmunkrankheiten. Ähnlich der primär biliären Zirrhose ist auch hier ein Spektrum von Methoden zum Nachweis von Autoantikörpern einzusetzen, um einen autoimmunen Prozeß sicher zu erfassen.
Eine Frühdiagnose ist anzustreben, um durch ein frühes Einsetzen der immunsuppressiven Therapie eine schnelle Progression der Erkrankung zu verhindern.

Zusammenfassung:

Leber-Pankreas-spezifische Autoantikörper konnten bei 20 von 250 Patienten (8 %) mit autoimmuner chronischer Hepatitis nachgewiesen werden. 90 % dieser Patienten sind weiblichen Geschlechts. Alle Altersgruppen können betroffen sein, jedoch mit unterschiedlicher Häufigkeit. Mädchen in der Pubertät und junge Frauen bis 25 Jahre sind mit über 40 % am Gesamtkollektiv vertreten. Bei Frauen zwischen 35 und 45 Jahren beträgt der Anteil 25 % und bei Frauen nach der Menopause 35 %.
Es lassen sich zwei Formen der Erkrankung unterscheiden:

1. Patienten, bei denen der Beginn der Erkrankung einer akuten Virushepatitis gleicht. In über 75 % handelt es sich hier um Patienten unter 25 Jahren.
2. Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf, wobei die Erkrankung meist zufällig entdeckt wird. 2/3 dieser Patienten sind älter als 40 Jahre.

Bei Patienten mit akutem Beginn fand sich in der Biopsie der Leber, wenn sie innerhalb eines Zeitraumes von 1/4 Jahr nach Ausbruch der Erkrankung vorgenommen worden war, der Befund wie bei einer akuten Virushepatitis, später eine chronisch aktive Hepatitis. Bei Patienten mit schleichendem Krankheitsverlauf dagegen überwiegte die Diagnose einer chronisch persistierenden Hepatitis. Auffällig war in beiden Gruppen eine ausgeprägte Gewebseosinophilie im Leberpunktat.
Bei 75 % der Patienten konnte eine Multisystembeteiligung beobachtet werden. Am häufigsten eine Struma diffusa und / oder nodosa (30%) . Ein Raynaud-Syndrom oder eine Pyelonephritis in 15 %, eine Glomerulonephritis oder eine erosive Gastritis in 10 %. Bei 15 % der Patienten war die Amylase erhöht, in einem Fall seit neun Jahren. Außerdem traten noch eine hämolytische Anämie, ein akuter M. Werlhof und ein Sjögren-Syndrom auf.

Die alkalische Phosphatase war bei der Hälfte der Patienten mit akutem Beginn erhöht, bei Patienten mit schleichendem Verlauf nur bei 25 %, wobei in dieser Gruppe die Erhöhung nur grenzwertig ausfiel. Bei 20 % der Patienten fanden sich histologisch zerstörte Gallengänge. Die Transaminasen sind bei Patienten mit schleichendem Verlauf normal oder nur leicht erhöht, nie über 300 U/l; bei Patienten mit akutem Beginn oft über 300 U/l. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist auf durchschnittlich 40 mm n.W. in der ersten Stünde beschleunigt, die gamma-Globuline im Durchschnitt auf 30 rel % erhöht und lassen somit eine Abgrenzung zur akuten Virushepatitis zu. In 95 % war IgG erhöht, gleichzeitig können auch IgM und IgA erhöht sein. Bei 25 % der Patienten fanden sich nie Antikörper in der Immunfluoreszenz, nur ein Patient hatte hochtitrige Antikörper gegen Kerne und glatte Muskulatur , wie sie für die klassische lupoide Hepatitis typisch sind. Bei keinem Patienten konnten Antikörper gegen Mitochondrien nachgewiesen werden, jedoch wurden bei 20 % der Patienten Antikörper gegen SMPs (submitochondriale Partikel)gefunden. DiesenPatienten war gemeinsam eine erhöhte alkalische Phosphatase, sowie eine deutliche Progression der Erkrankung, sichtbar im histologischen Präparat. Bei Patienten, deren chronisch aktive Hepatitis eine starke Aktivität aufwies oder bereits in eine Leberzirrhose übergegangen war, konnten Immunkomplexe nachgewiesen werden. 80 % der Patienten wurden immunsuppressiv behandelt; es kam bei allen zu einer Besserung der klinischen und biochemischen Parameter. Bei 64 % der behandelten Patienten konnte auch histologisch ein Rückgang der entzündlichen Aktivität nachgewiesen werden.

Der LP-Autoantikörper dagegen bleibt unabhängig von der immunsuppressiven Therapie über viele Jahre hinweg nachweisbar; er fällt unter der Therapie in der Regel nur um eine Titerstufe ab.
LP-Autoantikörper konnten bisher nur bei Lebererkrankungen nachgewiesen werden.
Diese Leber-Pankreas-spezifischen Autoantikörper charakterisieren eine Sonderform einer autoimmunen chronisch aktiven Hepatitis mit Multisystembeteiligung.
Mit einer immunsuppressiven Therapie sollte frühzeitig begonnen werden, um eine schnelle Progression der Erkrankung zu verhindern.

Literaturverzeichnis

1. Baum, H., Berg, P.A.: The complex nature of mitochondrial antibodies and their relation to primary biliary cirrhosis.
Seminars in liver disease Vol. 1 Nr. 4, 1981, 309 - 321.

2. Bearn, A.G., Kunkel, H.G., Slater, R.J (1956): The problem of chronic liver disease in young women. American Journal of Medicine, 21, 3 - 15.

3. Berg, P.A., Doniach, D., Roitt, I.M.: Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. I. Localization of the antigen to mitochondrial membrans. J. exp. Med. 126, 277 - 290 (1967)

4. Berg, P.A., Doniach, D.: Autoimmune Hepatitiden. Klinische und immunologische Aspekte. Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 1468 - 1473

5. Berg, P.A.: Theorien zur Entstehung von Autoimmunkrankheiten. Wochenschrift für Klinik und Praxis 68 (1973),1205 - 1217

6. Berg, P.A., Brandt, H., Märker, A.: Nachweis und Bedeutung von Antikörpern gegen homologes Gefäßendothel bei Leber- und anderen Krankheiten. Verh.Dtsch. Ges. Inn. Med. 79, 647 (1973)

7. Berg, P.A., Brandt, H.: Die chronisch-aggressive (lupoide) Hepatitis: Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie. Therapiewoche 24/6: 321 (1974).

8. Berg, P.A., Binder, T., Lindner, H., Bannaski, H., Maas, D., Henning, H., Brügel, H.: Heterogenität mitochondrialer Autoantikörper. Zur serologischen Diagnose der PBC und des PLE mit Hilfe von zwei verschiedenen Antigenfraktionen. Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 1123 - 1127.

9. Berg, P.A., Binder, T.: Demonstration of mitochondrial antibodies in sera from patients with chronic liver diseases reacting with two different typs of complement-fixing antigens. Chronic Hepatitis Int. Symp. Monte Catini 1975. Ed.: Gentellini, P., Popper, H., Theodori, U., pp 79 - 85 (S. Karger, Basel)

10. Berg, P.A.: Chronisch aktive Hepatitis. Zur Differentialdiagnose der lupoiden (ANA-positiven) und cholestatisch verlaufenden (AMA-positiven) Hepatitis. Dtsch. med. Wschr. 101 (1976) 1536 - 1543

11. Berg, P.A.: Immunpathogenese chronischer Leberkrankheiten. Med. Klin. 74 (1979) 983 - 995 (Nr. 25)

12. Berg, P.A., Stromp, R., Ewers, C., Schmeisser, W., Dölle, W. und Flehmig B.: Epidemiologie und Klinik der Non-A / Non-B-Hepatitis. Dtsch. med. Wschr. 21 (1980) 751 - 755

13. Berg, P.A., Stechemesser, E., Strienz, J.: Hypergammaglobulinämische chronisch aktive Hepatitis mit Nachweis von Leber-Pankreas-spezifischen komplementbindenden Autoantikörpern. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 87, 921 (1981)

14. Berg, P.A.: Klinik und Immunologie der autoimmunen chronisch aktiven Hepatitis und der primär biliären Zirrhose. Immun. Infekt. 10, 3 - 14 (1982)

15. Bianchi, L.: Chronische Hepatitis. Schweiz. med. Wschr. 110, Nr. 38 (1980) 1361 - 1365

16. Bjørneboe, M., Prytz, H. and Ørskov, F.: Antibodies to intestinal microbes in serum of patients with cirrhosis of the liver. Lancet, I 58 - 60, 1972

17. Cohen, S.G., Ottesen, E.A.: Eosinophils in immune function. In J.J. Oppenheim, D.L. Rosenstreich, M. Potter (editors): Cellular functions in immunity and inflammation. E.Arnold, London, (1981) 103-125.

18. Cook, G.C., Mulligan, R., Sherlock, Sh.: Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. Quart. J. Med., N.S. 40, 159 (1971)

19. Copenhagen Study Group for liver disease: Effect of prednisone on survival of patients with cirrhosis of the liver. Lancet 1969/I, 119.

20. Davis, M., Williams, R., Chakraborty, J., English, J., Marks, V., Ideo, G., Tempini, S.,: Prednisone or prednisolone for the treatment of chronic active hepatitis? A comparison of plasma availability. Brit. J. clin. Pharmacol. 5, 501 (1978)

21. De Groote, J., Desmet, V.J., Gedigk, P., Korb, G. et al.: A classification of chronic hepatitis. Lancet 1968/II, 626

22. Doniach. D., Roitt, I.M., Walker, J.G., Sherlock, S.: Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their clinical implications. Clin. exp. Immunology 1 (1966) 237.

23. Eddleston, A.L.W.F.: Immunology and the liver. Chap. 32. L.W. Parker (ed.): Clinical immunology Bd. 2 W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto (1980) 1009 - 1050.

24. Gabbiani, G., Ryan, G.B., Lamelin, J.P., Vassalli, P., Majno, G., Bouvier, C.A., Cruchaud, A., Luscher, E.F.: Human smooth muscle autoantibody. Amer. J. Path. 72: 473 (1973)

25. Galbraith, R.M., Eddleston, A.L.W.F., Smith, M.G.M., Williams, R., MacSween, R.N.M., Kennedy, L.A., Batchelor, J.R.: Histocompatibility antigens in active chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis. Br. Med. J. 3, 604 - 605 (1974).

26. Holborrow, E.J.: Immunological aspects of viral hepatitis. Brit. Med. Bull. 28: 142 - 144 (1972).

27. Hopf, U., Meyer zum Büschenfelde, K.H., Hütterroth, T.: Humorale Immunreaktion an der hepatozellulären Plasmamembran bei der experimentellen chronisch aktiven Hepatitis im Kaninchen. Klin. Wschr. 54 (1976) 591 - 598.

28. Hopf, U., Meyer zum Büschenfelde, K.H., Arnold, W.: Detection of a liver membrane autoantibody in HB_sAg-negative chronic active hepatitis. New Engl. J. Med. 294: 578 - 582, (1976).

29. Joske, R.A., King, W.E.: The "LE-cell" phenomenon in active chronic viral hepatitis. Lancet 1955/II 477 - 480.

30. Kay, A.B. (1970): Studies on eosinophil leucocyte migration. II. Factors specifically chemotactic for eosinophils and neutrophils generated from guinea-pig serum by antigen-antibody complexes. Clin. Exp. Immunol. 7, 723 - 737.

31. Kirk, A.P., Jain, S., Pocock, S., Thomas, H.C., Sherlock, Sh.: Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. Gut. (1980) 21, 78 - 83.

32. Kourilsky, O., Leroy, C., Peltier, A.P.: Complement and liver cell function in 53 patients with liver disease. Amer. J. Med. 55 (1973), 783

33. MacFarlane, J.G., Wojcicka, B.M., Zucker, G.M., Eddleston, A.L.W.F., Williams, R.: Purification and characterisation of human liver-specific membrane lipoprotein (LSP). Clin. Exp. Immunol. 27 (1977) 381 - 390.

34. Mackay, I.R., Taft, L.J., Cowling, D.C.: Lupoid hepatitis. Lancet 1956/II, 1323.

35. Mackay, I.R., Taft, L.J., Cowling, D.C.: Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. Lancet 1959/1, 65.

36. Mackay, I.R., Wood, I.J.: Lupoid hepatitis: A comparison of 22 cases with other types or chronic liver disease. Quart. J. Med. N. S. 31, 485 (1962).

37. Mackay, I.R., Whittingham, S.: Autoimmune chronic hepatitis. Postgrad. Med. 41 (1967), 72.

38. Manns, M., Meyer zum Büschenfelde, K.H., Hütterroth, T.H., Hess, G.,: Detection and characterisation of liver membrane autoantibodies in chronic active hepatitis by a solid phase radioimmunoassay. Clin. Exp. Immunol. 42, 263 (1980).

39. Mazzilli, M.C., Trubace, S., Raimondo, F.D., Gandini, E., Visco, G.: HLA and chronic active hepatitis. Digestion 15: 278 -285 (1977).

40. Meyer zum Büschenfelde, K.H., Miescher, P.A.: Liver specific antigens; purification and characterisation. Clin. Exp. Immunol. 10 (1972) 89 - 102.

41. Meyer zum Büschenfelde, K.H.: Immunpathogenese chronisch-entzündlicher Lebererkrankungen. Ergeb. Inn. Med. Kinderheilk. 32 (1972), 31-81.

42. Meyer zum Büschenfelde, K.H., Hopf, U.: Studies on the pathogenesis of experimental chronic active hepatitis in rabbits. I. Induction of the disease and protective effect of allogenic liver-specific protein. Br. J. Exp. Pathol. 55: 498 - 508 (1974).

43. Meyer zum Büschenfelde, K.H., Kossling, F.K., Miescher, P.A.: Experimental chronic active hepatitis in rabbits following immunisation with human liver protein.
Clin. Exp. Immunol. 11 (1974) 99 - 108.

44. Miescher, P. A., Braverman, A., Amorozi, E.L.: Progressive hypergammaglobulinämische Hepatitis.
Dtsch. med. Wschr. 91, 1525 - 1532 (1966).

45. Murray-Lion, I.M., Stern, R.B., Williams, R.: Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. Lancet 1973/I, 735.

46. Popper, H., Paronetto, F., Schaffner, F.: Immune processes in the pathogenesis of liver disease.
Am. N.Y. Acad. Sci. 124, 781 (1965).

47. Popper, H., Schaffner, F.: The vocabulary of chronic hepatitis.
New Engl. J. Med. 284, 1154 (1971).

48. Potter, B.J., Trueman, A.M., Jones, E.A.: Serum complement in chronic liver disease.
Gut 14 (1973),451.

49. Rizzetto, M., Swana, G., Doniach, D.: Microsomal antibodies in active chronic hepatitis and other disorders.
Clin. exp. Immunol. 15 (1973), 331.

50. Saint, E.G., King, W.E., Joske, R.A., Finckh, E.D.: The course of infectious hepatitis with special reference to prognosis and the chronic stage. Aust. Ann. Med. 2, 113 (1953).

51. Scherbaum, W.A., Berg, P.A.: Bedeutung von Autoantikörpern in der Diagnostik endokrinologischer Erkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 105 (1981), 303 - 313.

52. Schmid, M.: Therapie der chronischen Hepatitis. Schweiz. med. Wschr. 110, 1365 - 1369 (1980).

53. Schwartz, B.D., Shreffler, D.C.: Genetic influences on the immune response. Chap. 3. In L.W. Parker (ed.): Clinical immunology Bd. 1. W.B. Saunders Company. Philadelphia - London - Toronto (1980) 49 - 85.

54. Sherlock, Sh.: Advances in the treatment of diseases of the liver. Practitioner 205, 494 (1970).

55. Soloway, R.D., Summerskill, W.H.J., Baggenstoss, A.H., Geall, M.G., Gitnik, G.L., Elveback, L.R., Schoenfield, J.: Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic active liver disease. A study of treatments and early prognosis. Gastroenterology 63, 820 (1972).

56. Summerskill, W.H.J.: Chronic active liver disease reexamied: Prognosis hopeful. Gastroenterology 66 (1974), 450.

57. Thompsen, R.A., Carter, R., Stokes, R.P., Geddes, A.M., Goodall, J.A.D.: Serum immunglobulins, complement levels and autoantibodies in liver disease. Clin. exp. Immunol. 14 (1973), 335.

58. Triger, R.D., Alp, M.H., Wrigt, R.: Bacterial and dietary antibodies in liver disease. Lancet, I 60 - 63, (1972).

59. Waldenström, J.: Leber, Blutproteine und Nahrungseiweiß. Dtsch. Z. Verdauungs- und Stoffwechselkr., 2. Aufl., S. 113 (XV. Tagg. Bad Kissingen 1950).

60. Wiedmann, K.H., Berg, P.A.: Autoimmunphänomene bei gastrointestinalen Erkrankungen und Leberkrankheiten.
Therapiewoche 31, 6419 - 6426 (1981).

61. Wiedmann, K.H., Melms, A., Berg, P.A.: Antiaktinantikörper vom IgG- und IgM-Typ bei hepatischen und nichthepatischen Erkrankungen. Verh.Dtsch. Ges. Inn. Med. (1982). (im Druck)

62. Wrigt, E.C., Seeff, L., Berk, P.D., Jones, E.A. and Plotz, P.H., (1977): Treatment of chronic active hepatitis. An analysis of three controlled trials. Gastroenterology, 73, 1422 - 1430.

Teil II

Klinik und Serologie einer AMA-positiven cholestatisch verlaufenden chronischen Lebererkrankung mit Nachweis von komplementbindenden Autoantikörpern gegen das Mischform-Antigen II.

Einleitung:

Bei den autoimmunen cholestatisch verlaufenden Leberer-krankungen mit Nachweis antimitochondrialer Antikörper lassen sich zwei Formen unterscheiden:

1. Primär biliäre Zirrhose (als Spätstadium der chronisch destruierenden nichteitrigen Cholangitis).

2. Cholestatisch verlaufende chronisch aktive Hepatitis (Mischform).

1. Primär biliäre Zirrhose.

Wahrscheinlich schon 1851 haben Addison und Gull über einen Patienten mit primär biliärer Zirrhose berichtet. Xanthelasmen der Augenlider war der herausragende klinische Befund dieses Patienten (1). 1876 wurde von Hanot diese Erkrankung näher beschrieben und als "Xanthomatöse Zirrhose" bezeichnet (23). Dauphinee und Sinclair benutzten erstmals 1949 den Ausdruck "primär biliäre Zirrhose" (15). Diese Bezeichnung hat sich inzwischen international durchgesetzt, obwohl sie unkorrekt ist, da die Erkrankung erst im

Endstadium in eine Zirrhose übergeht (58). Der für die praezirrhotischen Stadien vorgeschlagene Ausdruck "chronisch destruierende nichteitrige Cholangitis" konnte sich nicht durchsetzen. Ahrens und Sherlock waren die ersten, die über größere Patientenkollektive berichteten und die Klinik dieser Erkrankung weiter untersuchen konnten. (2, 58)
Hunt und Mitarbeiter entdeckten 1963, daß bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose hohe Kupferkonzentrationen im Lebergewebe vorliegen und schlossen daraus, daß dadurch die Leberschädigung wie beim Morbus Wilson zustande kommen könnte. (25)
Durch die Entdeckung antimitochondrialer Antikörper durch Walker und Mitarbeiter wurde der Blick auf die abnorme immunologische Funktion des Organismus bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose gelenkt. (65)
Rubin, Schaffner, Popper und Scheuer konnten durch ihre morphologische Einteilung der Erkrankung in vier definierte Stadien den fortschreitenden Prozeß in der Leber besser charakterisieren (49, 55). Bei der Einteilung des Krankheitsprozesses in vier Stadien muß aber beachtet werden, daß der Vorgang der Gallengangsschädigung nicht überall gleichzeitig einsetzt und an den verschiedenen Stellen mit wechselnder Geschwindigkeit abläuft, so daß frühere und spätere Stadien nebeneinander zu finden sind (38, 39, 45, 59).

Im ersten Stadium, dem Stadium der floriden Gallengangsschädigung, sind nur die portal gelegenen interlobulären kleinen Gallengänge betroffen. Man findet eine dichte Ansammlung von Lymphozyten und Plasmazellen um einzelne Gallengänge, die regelmäßig erhebliche regressive Veränderungen erkennen lassen.

Die Epithelien sind von ungleicher Größe, eine Basalmembran ist meist nicht mehr abgrenzbar. Manchmal ist eine größere Anzahl eosinophiler Granulozyten anzutreffen. Eine morphologische Cholestase ist zu diesem Zeitpunkt im Parenchym noch nicht erkennbar. Sehr häufig bilden sich in größeren periduktulären Lymphozytenansammlungen follikelartige Strukturen mit echten "Keimzentren" aus. Schließlich kommt es zur Bildung periduktulärer Granulome, deren Häufigkeit aber in den späteren Stadien wieder abnimmt und als prognostisch günstiges Zeichen zu bewerten ist (34).

Wenn die Zerstörung der betroffenen Gallengänge fortschreitet, kommt es an den Gallengängen gleicher Größe oder an den daran vorgeschalteten kleineren Gängen zu einer Proliferation von Gallengängen, die das zweite Stadium beherrscht. Klöppel findet bei Patienten im Stadium II in 20% eine morphologische Cholestase - das Abflußsystem ist partiell obliteriert und undurchgängig (31). Vor allem die peripheren Läppchenabschnitte sind von der inter- und intrazellulären Cholestase betroffen.

Die entzündlichen Reaktionen gehen jetzt immer mehr zurück, und zwar in dem Maße, wie die Gangzerstörung beendet wird. Dementsprechend ist das dritte Stadium, das der Vernarbung, allenfalls noch durch kleine Lymphozytenherde als Residuen des ursprünglichen, jetzt aber weitgehend ausgebrannten Entzündungsprozesses gekennzeichnet. Ganz im Vordergrund stehen faserige, meist recht schmale, scharf begrenzte bindegewebige Septen, welche die vergrößerten, nunmehr gangfreien Portalfelder untereinander verbinden. Inzwischen sind nämlich auch die im vorigen Stadium gewucherten kleinen Gänge wieder verschwunden. Eine morphologische Cholestase wird in über 50% der Fälle gefunden. Ein Umbau der Läppchenarchitektur bahnt sich an. Im Laufe der Vernarbung kommt es auch zu einer Verödung kleiner portaler und arterieller Gefäße mit nachfolgender Störung der Mikrozirkulation.

Der Übergang von diesem praezirrhotischen Narbenstadium in das Endstadium der primär biliären Zirrhose erfolgt fließend. Während der zirrhotische Umbau an manchen Stellen schon vorhanden ist, kann er an anderen erst beginnen. Es entwickelt sich also aus einem herdförmigen Umbau eine generalisierte Leberzirrhose. Entscheidend ist dabei das Auftreten gefäßführender Bindegewebssepten, wodurch es zu einem Umbau des Leberläppchens mit einer Aufhebung der normalen Architektur kommt. Eine morphologische Cholestase liegt in 95% vor (31). Die regeneratorische Potenz des verbliebenen Parenchyms ist dabei gering, demzufolge zeigt die Leberoberfläche in der Regel keine groben Höcker, sondern nur flache Erhabenheiten verbunden mit einer Grünfärbung.

Diesen morphologischen Befunden bei der primär biliären Zirrhose lassen sich immunologische Besonderheiten gegenüberstellen:
In über 90% der Fälle findet man in der Immunfluoreszenz antimitochondriale Antikörper mit Spezifität für ein ATPase-assoziiertes Antigen der inneren Mitochondrienmembran (anti-M2) (6, 9, 10). Dieser Prozentsatz erhöht sich auf 98% bei der Testung von Seren von Patienten mit primär biliärer Zirrhose gegen submitochondriale Partikel (SMPs) im sehr sensiblen fluorometrischen Immunoassay (FIAX) (8). Bei 33% der Patienten konnten Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA) nachgewiesen werden. (5, 9) Sie sind gegen Aktin gerichtet und vom IgG- und IgM-Typ (68). Antikörper gegen Kerne (ANA) treten in 31%, Schilddrüsenantikörper in 26% bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose auf (12). Bei etwa 90% aller Patienten mit primär biliärer Zirrhose gelingt der Nachweis zirkulierender Immunkomplexe, die vorwiegend aus monomerem IgM bestehen (66). Dadurch werden Komponenten des Komplementsystems aktiviert (27).

Auffallend ist die isolierte Erhöhung der IgM-Immunglobuline. Verantwortlich hierfür ist eine Störung der Konversion vom IgM zum IgG (64).
Auch die zelluläre Immunantwort ist gestört. Viele Patienten reagieren anergisch, was mit verschiedenen Hauttests nachgewiesen werden kann. Die Stimulierbarkeit der T-Lymphozyten gegenüber Mitogenen und vor allem gegenüber Antigenen ist vermindert (5, 9).
Die primär biliäre Zirrhose, deren Ätiologie bis heute ungeklärt ist, tritt bevorzugt bei Frauen in oder nach der Menopause auf, wird jedoch auch immer häufiger bei jüngeren Frauen gefunden. Das Geschlechtsverhältnis Frauen: Männer beträgt 9:1.
Folgende klinische Befunde sind typisch für die primär biliäre Zirrhose (12, 28, 32, 47, 59):
Das erste subjektive Krankheitszeichen ist meist ein universeller Pruritus, der den Patienten am stärksten unter enganliegenden Kleidungsstücken und nachts im Bett belästigt und bald dazu führt, daß die Haut,vor allem am Rumpf, häufig aber auch an Armen und Beinen, von Kratzspuren übersät ist. Häufig treten auch fleckige Pigmentierungen und vitiligoartige Depigmentierungen der Haut auf. Die Patienten geben oft an, daß sie sich in letzter Zeit abgeschlagen fühlen, keinen Appetit mehr haben und auch an Gewicht abgenommen haben. Nur bei etwa der Hälfte der Patienten findet man eine Hepatomegalie, eine Splenomegalie nur bei etwa einem Viertel der Patienten. Manchmal ist auch ein Ikterus ein frühes Zeichen der primär biliären Zirrhose. (12)
Die blutchemische Untersuchung ergibt bereits im Frühstadium charakteristische Veränderungen: (28)
Im Vordergrund steht eine Erhöhung der Cholestase-anzeigenden Enzyme (alkalische Phosphatase, Leucinaminopeptidase). Das Serumbilirubin ist dagegen zu diesem Zeitpunkz noch im

Normbereich, während die Serumlipide, insbesondere das Cholesterin, bereits die Tendenz zur Steigerung erkennen lassen. Die Kupferkonzentration im Serum ist erhöht, meist schon frühzeitig auch die Blutsenkungsgeschwindigkeit. Leicht erhöht sind auch die gamma-Globuline. Die Transaminasen GOT und GPT können im Frühstadium noch normal sein, sie steigen aber im weiteren Verlauf der Erkrankung regelmäßig an. Schließlich treten auch die Zeichen des cholestatischen Ikterus immer mehr in den Vordergrund, das Serumbilirubin kann dabei zu hohen Werten (20-30 mg%) ansteigen, wobei die Hauptmenge von konjugiertem Bilirubin gebildet wird. Auch die Cholesterinkonzentration im Serum steigt an. Treten über längere Zeit Cholesterinkonzentrationen über 600 mg% auf, so können Hautxanthome entstehen, bevorzugt an der Dorsalseite der Extremitäten (Knie, Ellenbogen). Xanthelasmen treten schon bei niedrigeren Cholesterinkonzentrationen auf. Xanthomatöse Ablagerungen in den Nerven können zu einer peripheren Neuropathie führen.
Im fortgeschrittenen Stadium machen sich zunehmend die Zeichen des Gallemangels im Darm bemerkbar, insbesondere die Folgen der Resorptionsstörungen der fettlöslichen Vitamine A, D und K. Dyskeratotische Hautveränderungen, Osteoporose und Osteomalazie sowie eine verstärkte Blutungsneigung sind die Folge. (11)
Das Terminalstadium schließlich ist klinisch durch die Zeichen der portalen Hypertension und der Leberinsuffizienz gekennzeichnet, wobei der Pfortaderhochdruck im Vergleich zu anderen Zirrhosen relativ spät auftritt.
Es ist bemerkenswert, daß bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose gleichzeitig verschiedene Formen von Kollagenerkrankungen vorkommen können, wie ein Sjögren-Syndrom, eine Sklerodermie, eine rheumatoide Arthritis, eine autoimmune

Thyreoiditis, eine renale tubuläre Azidose, ein systemischer Lupus erythematodes, ja bei vielen Patienten läßt sich eine Verminderung der Tränen- und Speichelflüssigkeit feststellen, je länger die Krankheit andauert (3, 14, 43, 54, 57).

2. Cholestatisch verlaufende chronisch aktive Hepatitis (Mischform)

Bei dieser Form der chronischen Lebererkrankung findet man histologisch in unterschiedlicher Ausprägung gleichzeitig die für die primär biliäre Zirrhose und die chronisch aktive Hepatitis typischen Veränderungen.
1970 hat Popper darauf hingewiesen, daß es eine geringe Anzahl von Fällen gibt, bei denen es schwer fällt, sowohl klinisch als auch histologisch eine Unterscheidung zwischen der primär biliären Zirrhose und der chronisch aktiven Hepatitis zu treffen. Immer findet man dabei die immunologischen Phänomene der primär biliären Zirrhose, während die Klinik eher der chronisch aktiven Hepatitis entspricht. (45, 46) Die Unterscheidung ist jedoch wichtig im Hinblick auf eine Indikation zu einer immunsuppressiven Therapie mit Kortikosteroiden, die bei der klassischen primär biliären Zirrhose kontraindiziert ist, bei der chronisch aktiven Hepatitis jedoch günstige Ergebnisse zeigt (22).
Über Kombinationsformen zwischen einer chronisch aktiven Hepatitis und einer primär biliären Zirrhose wurde erstmals 1971 von Rodes et al. berichtet. Auch Ruckstuhl beschrieb im gleichen Jahr zwei Patienten, danach Zimmermann 1977 sieben Patienten, die neben den Zeichen der chronisch aktiven Hepatitis auch die der primär biliären Zirrhose aufwiesen (48, 50, 69).
Das herausragende Ergebnis dieser Untersuchungen bestand

darin, daß gezeigt werden konnte, daß es durch eine kombinierte Prednisolon-Azathioprin-Therapie zu einer Remission der Symptome der chronisch aktiven Hepatitis kommt, während die Zeichen der primär biliären Zirrhose unbeeinflußt bleiben. (69)
Lüders und Mitarbeiter, vor allem aber Klöppel, haben sich um eine histologische Charakterisierung dieser Kombinations- oder Mischformen zwischen einer chronisch aktiven Hepatitis und einer primär biliären Zirrhose bemüht (29, 30, 36).
Nach Klöppel sind die hervorstechendsten Kriterien der Mischform eine aktive Parenchymdestruktion, eine auffällige Gallengangsproliferation atypischer Gallengänge in den Entzündungsfeldern auch noch im Spätstadium, Piecemeal-Nekrosen, Brücken-Nekrosen (Verbindung portaler Felder mit der Zentralvene), Destruktion kleiner interlobulärer Gallengänge und Zerstörung der Basalmembran. Im Spätstadium findet man häufig eine aktive postnekrotische Leberzirrhose. Häufig kommt es auch zur Bildung von Granulomen um die Gallengänge. Auffällig ist, daß eine morphologische Cholestase im Zirrhosestadium fehlen kann.
Lüders gibt als differentialdiagnostische Kriterien den Nachweis von Piecemeal-Nekrosen und die Lage der Duktulusproliferate an. Während bei der chronisch aktiven Hepatitis gewucherte Duktuli inmitten der Periportalfelder vorkommen, sind diese bei der primär biliären Zirrhose mehr randständig gelagert. Bei Kombinationsfällen zwischen einer chronisch aktiven Hepatitis und einer primär biliären Zirrhose besteht ein Vorkommen beider Kriterien.

Auf das Vorkommen antimitochondrialer Antikörper bei Patienten mit histologisch gesicherter chronisch aktiver Hepatitis haben Walker und Paronetto, die die Frequenz dieser Antikörper untersucht haben, hingewiesen. (44, 65)
Es hat sich aber in den letzten Jahren gezeigt, daß eine

Heterogenität antimitochondrialer Antikörper besteht (5, 9). Bei Patienten mit Mischform treten zwei weitere Antikörpertypen auf, die entweder isoliert oder in Kombination vorkommen können.
Es handelt sich einmal um Antikörper, die gegen ein Antigen der äußeren Mitochondrienmembran gerichtet sind, das durch Trypsinbehandlung nur gering an Aktivität verliert (anti-M4, Mischform-Antigen I) (7, 51).
Der zweite Antikörper richtet sich gegen ein wahrscheinlich ebenfalls mitochondriales Antigen (Mischform-Antigen II). Dieses Antigen wird durch eine Trypsinbehandlung zerstört. (9, 62).
Es ist gelungen, ein weiteres mitochondriales Antigen zu isolieren, mit dem zwar alle Seren von Patienten mit Mischform reagieren, aber nur ein Teil der Seren von Patienten mit primär biliärer Zirrhose (67). Es wird postuliert, daß dieses Antigen, das als PBC-Antigen II bezeichnet wird, eine Gruppe von Patienten mit primär biliärer Zirrhose charakterisiert, die zwischen der klassischen primär biliären Zirrhose und der aktiver verlaufenden Gruppe der Mischform zu suchen ist.

Die vorliegende Arbeit versucht, den Krankheitsverlauf von Patienten mit Antikörpern gegen Mischform-Antigen II näher zu charakterisieren. Anschließend werde ich auf den Einfluß einer immunsuppressiven Therapie eingehen.
In einem dritten Teil soll eine Abgrenzung dieser Ergebnisse von typischen Befunden bei Patienten mit klassischer primär biliärer Zirrhose vorgenommen werden.

	PBC I	PBC II	Misch-form II	Mischform I/ Mischform II	Misch-form I
ATPase-assoz. PBC-spezif. Antigen (anti-M2)	+	+	+	+	+
PBC-Antigen II	-	+	+	+	+
SMPs, mit Trypsin behandelt	-	-	-	+	+
SMPs, mit Trypsin nicht behandelt	+	+	+	+	+
Antigen der äußeren Mitochondrienmembran (anti-M4)	-	-	-	+	+
Mischform-Antigen II	-	-	+	+	-

Tab. I Serologische Klassifizierung cholestatischer Lebererkrankungen mit mitochondrialen Antikörpern (AMA). Komplementbindungsreaktion mit Markerantigenen. (SMPs = Submitochondriale Partikel)

Patientenkollektiv:

Sämtliche Ergebnisse stützen sich auf Befunde von 22 Patienten mit cholestatisch verlaufender chronischer Lebererkrankung, deren Seren zur Testung mit Marker-Antigenen in das Immunpathologische Labor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen (Prof. Dr. P. A. Berg) geschickt worden sind.
Die Patienten stammen aus Kliniken und von niedergelassenen Ärzten innerhalb der Bundesrepublik Deutschland.
Allen Ärzten ist für die Überlassung klinischer Daten zu danken.

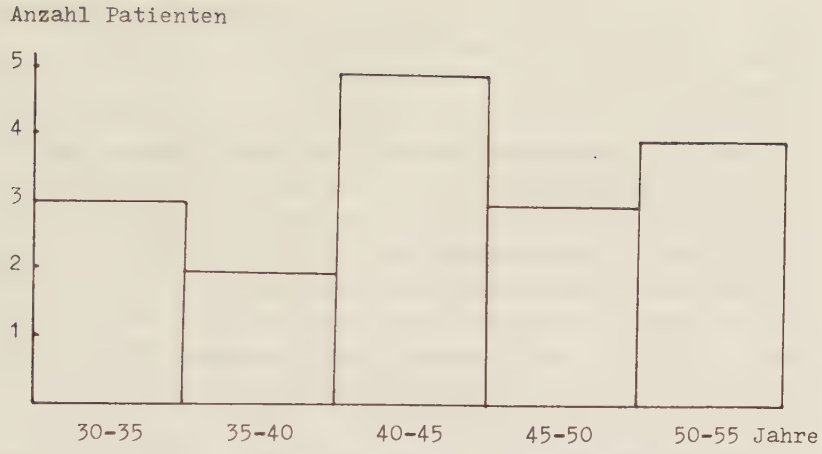
Bei allen 22 Patienten wurden Antikörper gegen das Mischform-Antigen II in der Komplementbindungsreaktion mit Titern zwischen 1/64 und 1/1000 gefunden.
Bei der Korrelation der histologischen Ergebnisse mit den klinisch-serologischen Daten soll folgende Stadieneinteilung gelten:

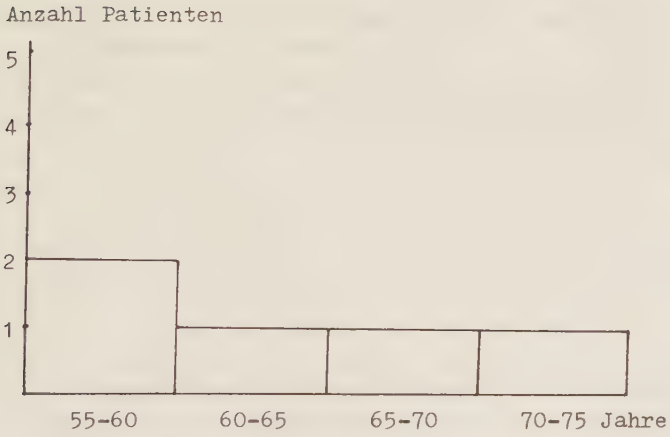
Histologische Zeichen der chronisch aktiven Hepatitis und / oder der primär biliären Zirrhose Stadium I und II (chronisch destruierende nichteitrige Cholangitis) werden als Frühstadium bezeichnet.

Histologische Zeichen der hepatitischen Leberzirrhose (postnekrotische Leberzirrhose) und / oder der primär biliären Zirrhose Stadium III und IV werden als Spätstadium eingestuft.

Nr.	Name	Geschlecht	Geburtsdatum	Alter bei erstmaligem Auftreten der Krankheitssymptome
1	B., L.	♀	30.07.1915	61
2	B., H. +	♀	25.09.1899	71
3	D., E.	♀	18.09.1932	33
4	G., J.	♀	20.01.1924	44
5	G., M.	♀	21.05.1922	46
6	G., H. +	♂	01.05.1924	42
7	H., H.	♀	18.09.1942	38
8	H., G.	♂	27.04.1927	46
9	K., A.	♀	30.08.1922	58
10	K., B.	♀	31.07.1943	36
11	M., A. +	♀	04.10.1912	55
12	P., M. +	♀	28.10.1925	43
13	P., M.	♀	11.01.1931	46
14	S., M.	♀	03.04.1925	51
15	S., I.	♀	31.03.1932	44
16	S., H. +	♀	23.09.1914	50
17	S., A	♂	26.02.1926	53
18	S., I +	♀	17.12.1922	52
19	S., M.	♀	09.10.1937	31
20	S., C. +	♀	23.11.1905	67
21	W., E.	♀	31.01.1938	30
22	Z., U.	♀	08.01.1928	41

Tab. II Patienten mit cholestatischer Lebererkrankung (Mischform) und Nachweis von komplementbindenden Antikörpern gegen Mischform-Antigen II (+ = verstorben)





Tab. III Altersverteilung der Patienten mit cholestatischer Lebererkrankung (Mischform) und Nachweis von komplementbindenden Antikörpern gegen Mischform-Antigen II (Alter bei erstmaligem Auftreten der Krankheitssymptome).

Von den 22 Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II sind 19 weiblichen Geschlechts (=86,4%).
Die drei männlichen Patienten (G.H., H.G., S.A.) waren bei Krankheitsbeginn zwischen 42 Jahre und 53 Jahre alt, während die weiblichen Patienten ein Alter zwischen 30 Jahren und 71 Jahren hatten.
Das Durchschnittsalter aller Patienten bei Auftreten der ersten Krankheitszeichen betrug 47,2 Jahre.
Wie aus Tab. II hervorgeht, sind bereits 7 Patienten verstorben. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer dieser Patienten betrug 10 Jahre und 11 Monate und reichte im einzelnen zwischen 7 und 15 Jahren.
Die durchschnittliche Dauer der Erkrankung bei den übrigen Patienten beträgt 8 Jahre und 3 Monate und reicht im einzelnen von 2 bis 15 Jahren.
Bei der Untersuchung der Altersverteilung (Tab. III) fällt auf, daß die Hälfte der Patienten bei Krankheitsbeginn zwischen 40 und 55 Jahre alt waren. Jeweils ein Viertel der Patienten war jünger als 40 Jahre oder älter als 55 Jahre.

Methoden

Die Autoantikörper gegen Mitochondrien, Kerne, glatte Muskulatur und gegen Mikrosomen von Schilddrüse und Magen wurden in der Immunfluoreszenz (IFL) bestimmt.
In der Komplementbindungsreaktion (KBR) wurden Antikörper gegen das ATPase-assoziierte PBC-spezifische Antigen (anti-M2), gegen das Antigen der äußeren Mitochondrienmembran (anti-M4), gegen Mischform-Antigen II und gegen das PBC-Antigen II nachgewiesen.
Im fluorometrischen Immunoassay (FIAX) erfolgte der Nachweis von Antiaktin-Antikörpern, Herz- und Leber-SMPs und Antikörpern gegen das ATPase-assoziierte PBC-spezifische Antigen.

Die IFL und die KBR wurde nach den in der WHO festgelegten Methoden durchgeführt (37).
Als Antigene wurden aus Rinderherz und Rattenleber präparierte submitochondriale Partikel (SMPs) (6, 9) und eine nach Sayers et al. isolierte mitochondriale ATPase-Fraktion verwendet (52).
Die Isolierung des Mischform-Antigen II erfolgte nach der Methode von McFarlane (40), analog der Isolierung des leberspezifischen Proteins (LSP).

Für die Isolierung des Mischform-Antigen II wurde Schweineniere homogenisiert und eine Stunde bei 100000g zentrifugiert. Der Überstand wurde anschließend auf Sephadex-G-150 gelchromatographisch aufgetrennt. Der zweite Peak dieses Laufs (KP2) wurde mit definierten Seren von Patienten in der KBR auf seine Spezifität hin untersucht.
(Stechemesser, E., persönliche Mitteilung)

Klinik

Der Verdacht auf eine Lebererkrankung wurde bei den hier untersuchten Patienten aus unterschiedlichen Gründen gestellt:
Die eine Gruppe, etwa ein Viertel der Patienten, fühlte sich wohl, manchmal bestand eine Anämie. Eine vergrößert tastbare Leber und eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit waren Anlaß, weitere laborchemische Untersuchungen anzustellen, wobei dann eine erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhte Transaminasen sowie eine Zunahme der gamma-Globuline in der Elektrophorese festgestellt wurde.
Die andere Gruppe zeigte Symptome einer Lebererkrankung. Zu dieser Gruppe zählten ungefähr 3/4 aller Patienten.
Die häufigsten Angaben waren:
Rechtsseitige Oberbauchbeschwerden, Völlegefühl, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Appetitlosigkeit, Fettunverträglichkeit, Ekel vor Fleisch, Diarrhoe und Gewichtsabnahme. Oft war die Leber bei der Palpation druckschmerzhaft vergrößert. Auch bei dieser Gruppe untermauerten dann nachfolgend durchgeführte Laboruntersuchungen den Verdacht auf eine cholestatische Lebererkrankung.
Der Nachweis antimitochondrialer Antikörper war zu diesem Zeitpunkt in der Regel schon positiv.
Durch diesen Befund in Verbindung mit einer erhöhten alkalischen Phosphatase und einer Vermehrung der Immunglobuline vom IgM-Typ wurde dann der Verdacht auf eine primär biliäre Zirrhose geäußert.
Ein Ikterus war bei zwei Patienten Anlaß für eine Einweisung in die Klinik; ebenfalls bei zwei Patienten trat von Anfang an ein Juckreiz auf.

1. Verhalten der alkalischen Phosphatase bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.

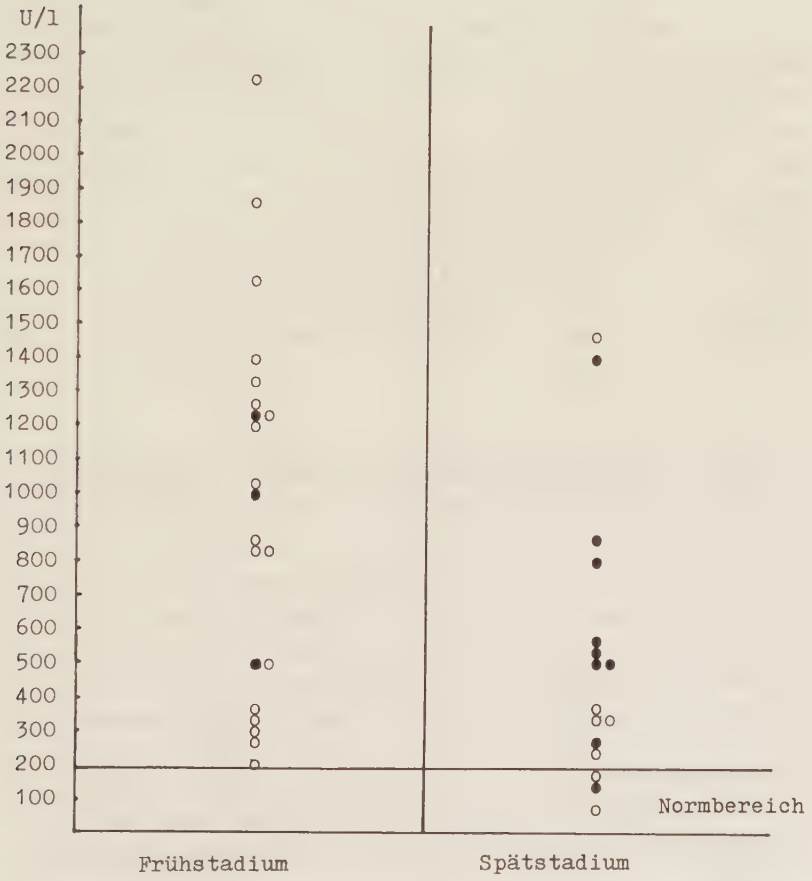


Abb. 1 Aktivität der alkalischen Phosphatase in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums.
● = Patienten unter immunsuppressiver Therapie.

In Abb. 1 ist die Höhe der alkalischen Phosphatase in Abhängigkeit vom histologischen Stadium aufgetragen. Der Mittelwert beträgt im Frühstadium 993,5 U/l und reicht im einzelnen von 234 U/l bis 2259 U/l (Standardabweichung: 549,6 U/l). Während im Frühstadium bei keinem Patienten die alkalische Phosphatase im Normbereich liegt, findet man dagegen im Spätstadium drei Patienten mit Normalwerten (=18,8%).
Auch der Durchschnittswert liegt im Spätstadium niedriger, nämlich bei 534,5 U/l und reicht im einzelnen von 70 U/l bis 1447 U/l (Standardabweichung: 409,6 U/l).
Der Unterschied der Mittelwerte zwischen Früh- und Spätstadium ist signifikant ($p < 0,01$).
Die in Abb. 1 ausgefüllten Kreise beziehen sich auf Patienten, bei denen eine immunsuppressive Therapie durchgeführt wurde.

2. Bilirubinwerte bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.

Während die alkalische Phosphatase im Verlauf der Erkrankung abfällt, ist beim Bilirubin das Gegenteil der Fall. Im Frühstadium liegt der Durchschnittswert leicht über der Norm, nämlich bei 1,28 mg%. Die Einzelwerte liegen hier zwischen 0,6 mg% und 4,75 mg% (Standardabweichung: 0,98 mg%).
Im Spätstadium steigt dann das Bilirubin an und erreicht einen Mittelwert von 4,12 mg%. Die Werte im einzelnen liegen zwischen 0,9 mg% und 15,3 mg% (Standardabweichung: 4,04 mg%).
Der Unterschied der Mittelwerte zwischen Früh- und Spätstadium ist signifikant ($p < 0,01$).

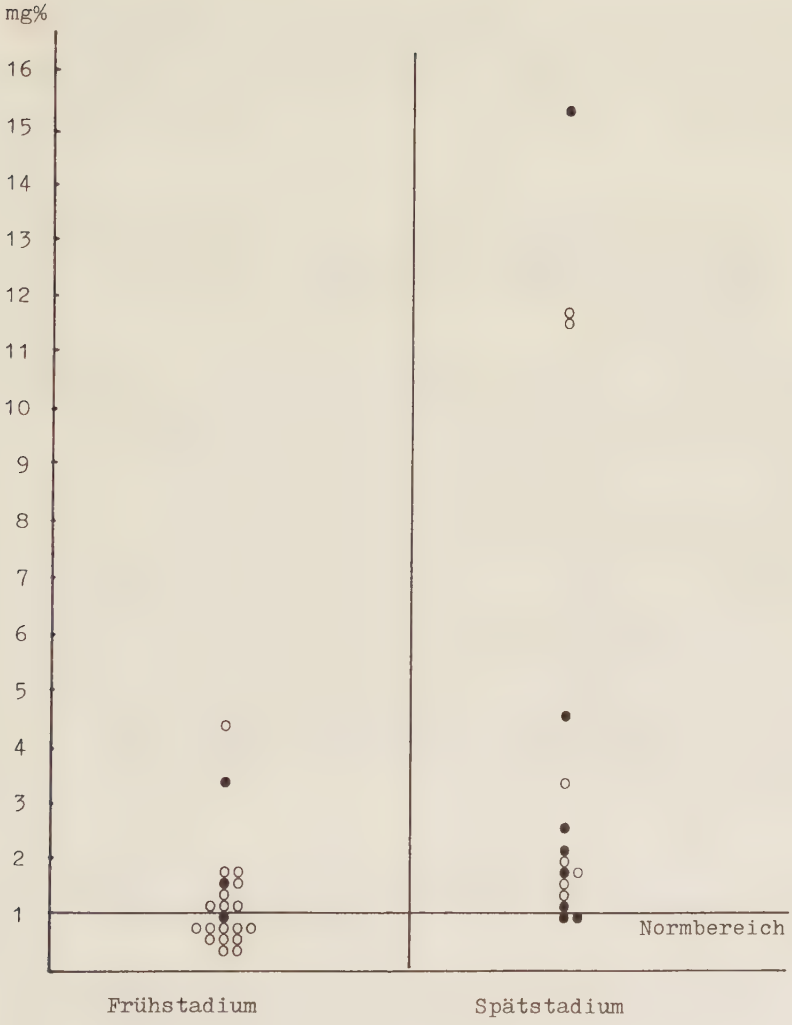


Abb. 2 Bilirubinwerte in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums.
● = Patienten unter immunsuppressiver Therapie.

Während im Frühstadium bei 33,3% der Patienten ein erhöhtes Bilirubin gefunden wurde, zeigten im Spätstadium 80% der Patienten einen erhöhten Wert für das Bilirubin. ($p < 0,02$)

3. Aktivität der Transaminasen (GOT) bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.

In Abb.3 ist die Höhe der GOT in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium aufgetragen. Die Transaminasen sind im Frühstadium bei allen Patienten erhöht, wobei der Mittelwert bei 51,0 U/l liegt. Die Einzelwerte reichen von 21 U/l bis 98 U/l (Standardabweichung: 22,9 U/l).
Im Spätstadium liegen dann die Transaminasen etwas niedriger und zwar bei 44,6 U/l (Mittelwert) mit Werten zwischen 18 U/l und 118 U/l (Standardabweichung: 27,6 U/l).
Der Unterschied der Mittelwerte der Transaminasen zwischen Früh- und Spätstadium ist nicht signifikant. ($p > 0,05$).
Im Spätstadium sind bei 87,5% der Patienten die Transaminasen erhöht. Dieser Rückgang ist ebenfalls nicht signifikant ($p > 0,05$).

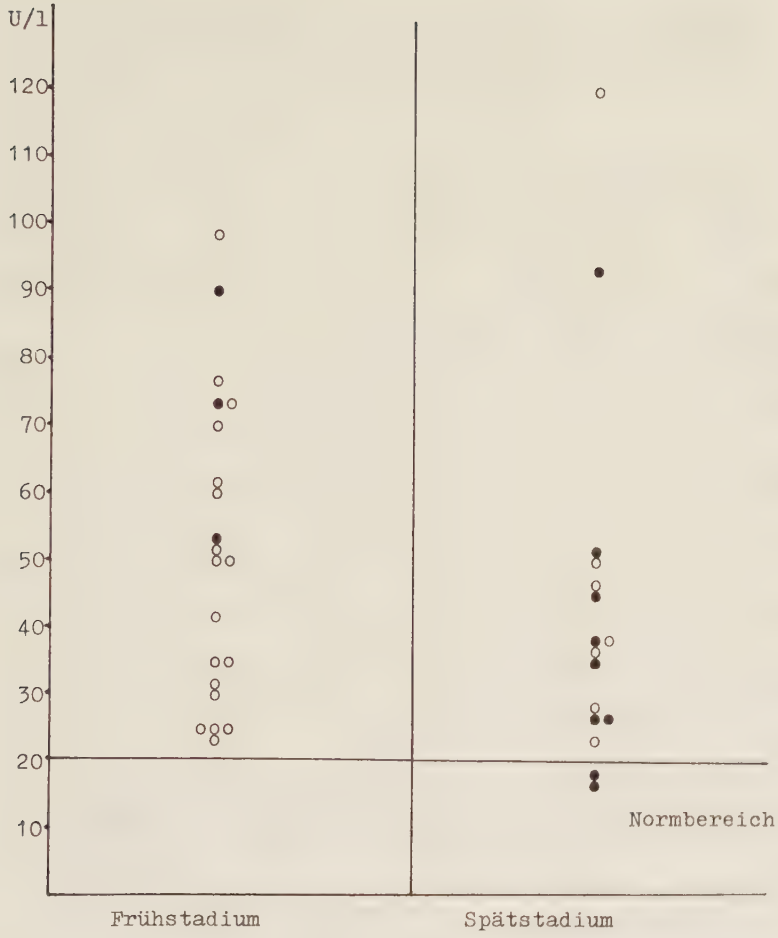


Abb. 3 Aktivität der Transaminasen (GOT) in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums.
● = Patienten unter immunsuppressiver Therapie.

4. Cholesterinwerte bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.

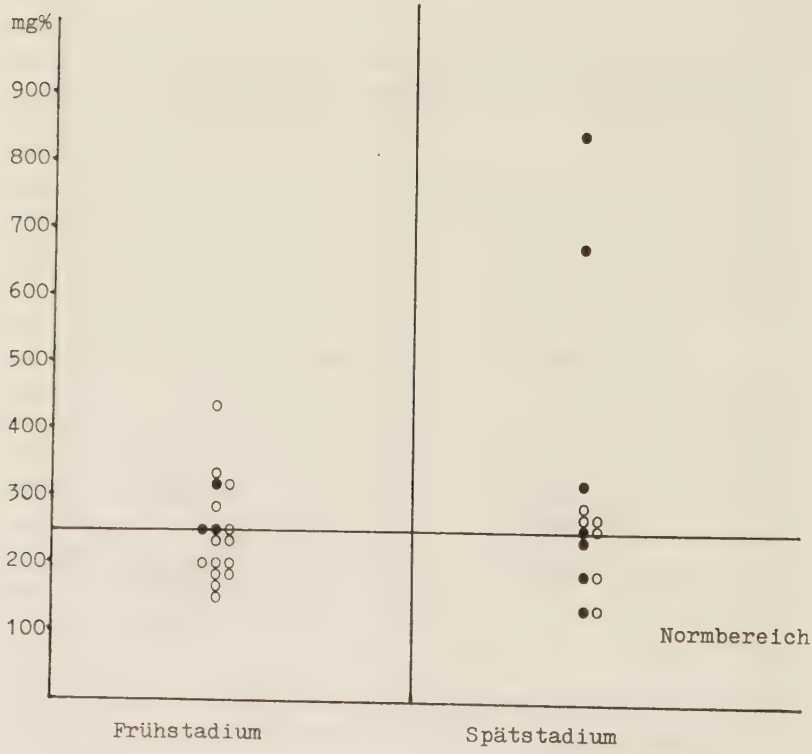


Abb. 4 Cholesterinwerte in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums.
● = Patienten unter immunsuppressiver Therapie.

Abb. 4 zeigt die Höhe der Cholesterinwerte in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums. Im Frühstadium ist bei 29,4% der Patienten das Cholesterin erhöht. Der Mittelwert beträgt 262,8 mg% und reicht von 171 mg% bis 444 mg% (Standardabweichung: 75,0 mg%).
Der Anteil der Patienten mit erhöhten Cholesterinwerten steigt im Verlauf der Erkrankung an und beträgt im Spätstadium 46,1 %. Auch der Durchschnittswert liegt im Spätstadium etwas höher als im Frühstadium und beträgt 298,5 mg%. Die Einzelwerte reichen von 115 mg% bis 820 mg% (Standardabweichung: 204,2 mg%). Der Unterschied der Mittelwerte zwischen Früh- und Spätstadium ist nicht signifikant ($p > 0,05$).
Es fällt auf, daß im Spätstadium zwei Patienten sehr hohe Cholesterinwerte aufweisen (652 mg% und 820 mg%). Errechnet man den Mittelwert ohne die Werte dieser beiden Patienten, so liegt dieser mit 219,7 mg% deutlich niedriger als der Mittelwert im Frühstadium.
Diese hohen Cholesterinwerte führten bei einer Patientin zu einer schweren koronaren Herzerkrankung, an der die Patientin verstarb; bei der anderen Patientin kam es zur Ausbildung von Xanthomen.

5. Immunglobuline (gamma-Globuline) bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.

Die Immunglobuline sind bei 85,7% der Patienten im Frühstadium erhöht. Der Mittelwert beträgt hier 29,4 rel% und reicht im einzelnen von 15,2 rel% bis 57,0 rel% (Standardabweichung: 9,3 rel%). Im Verlauf der Erkrankung ändern sich die Befunde nur wenig, denn im Spätstadium liegt der Durchschnittswert bei 28,5 rel%. Die Einzelwerte reichen von 15,7 rel% bis 48,3 rel% (Standardabweichung: 9,8 rel%).

Abb. 5 Immunglobuline (gamma-Globuline) in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums.
● = Patienten unter immunsuppressiver Therapie.

Der Unterschied der Mittelwerte zwischen Früh- und Spätstadium ist nicht signifikant ($p > 0,05$).
Im Spätstadium weisen 81,2% der Patienten eine Vermehrung der Immunglobuline auf.
Aus Abb. 5 ist auch ersichtlich, daß im Spätstadium die Patienten, die unter einer immunsuppressiven Therapie stehen, niedrigere Werte aufweisen als unbehandelte Patienten.

6. Quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.

a. IgM-Immunglobuline

Aus Abb. 6 geht hervor, daß die Immunglobuline vom IgM-Typ deutlich sowohl im Früh- als auch im Spätstadium erhöht sind.
Dieser Befund wird im Frühstadium bei 88,8% und im Spätstadium bei 84,6% der Patienten erhoben.
Während der Mittelwert im Frühstadium bei 526 mg/dl liegt und die Einzelwerte von 190 mg/dl bis 1129 mg/dl (Standardabweichung: 269,1 mg/dl) reichen, findet man im Spätstadium sogar noch höhere Werte.
Im Spätstadium läßt sich ein Mittelwert von 676 mg/dl errechnen. Die Einzelwerte liegen zwischen 134 mg/dl und 1992 mg/dl (Standardabweichung: 892,5 mg/dl).
Der Unterschied der Mittelwerte zwischen Früh- und Spätstadium ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

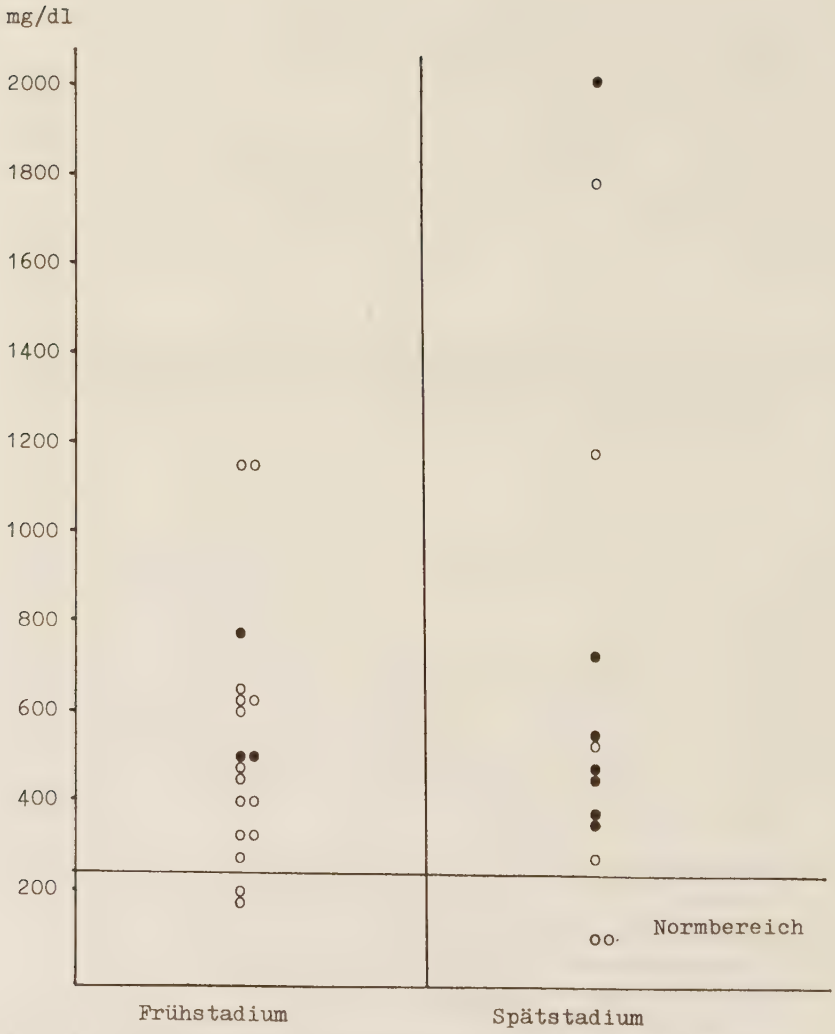


Abb. 6 Immunglobuline vom IgM-Typ in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium.
● = Patienten unter immunsuppressiver Therapie.

b. IgG-Immunglobuline

In Abb. 7 sind die Immunglobuline vom IgG-Typ in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium aufgetragen.
Im Frühstadium sind die IgG-Immunglobuline bei 72,2%, im Spätstadium bei 61,5% der Patienten erhöht.
Die Mittelwerte von Früh- und Spätstadium unterscheiden sich nur wenig und der Unterschied ist nicht signifikant ($p > 0,05$). Im Frühstadium liegt der Mittelwert bei 2064 mg/dl und die Einzelwerte reichen von 743 mg/dl bis 2952 mg/dl (Standardabweichung: 680,1 mg/dl).
Im Spätstadium ist der Mittelwert geringfügig niedriger und liegt bei 1966 mg/dl. Hier reichen die Werte im einzelnen von 1271 mg/dl bis 3070 mg/dl (Standardabweichung: 603,4 mg/dl).

c. IgA-Immunglobuline

Bei Patienten mit Mischform sind nicht selten auch die Immunglobuline vom IgA-Typ erhöht und zwar im Frühstadium bei 22,2% und im Spätstadium bei 30,7% der Patienten.
Die Durchschnittswerte liegen im Frühstadium bei 233 mg/dl mit Werten zwischen 92 mg/dl und 501 mg/dl (Standardabweichung: 98,6 mg/dl) und im Spätstadium bei 265 mg/dl.
Die Einzelwerte liegen hier zwischen 82 mg/dl und 805 mg/dl (Standardabweichung: 191,7 mg/dl).
Der Unterschied der Mittelwerte zwischen Früh- und Spätstadium ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

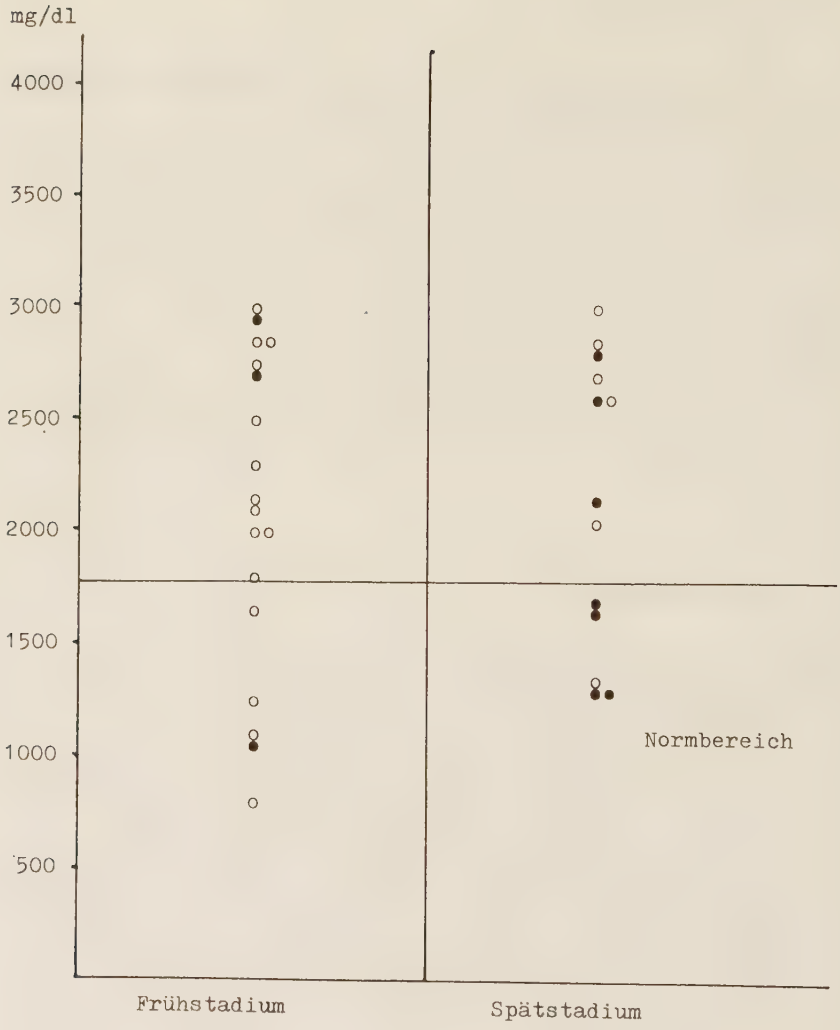


Abb. 7 Immunglobuline vom IgG-Typ in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium.
● = Patienten unter immunsuppressiver Therapie.

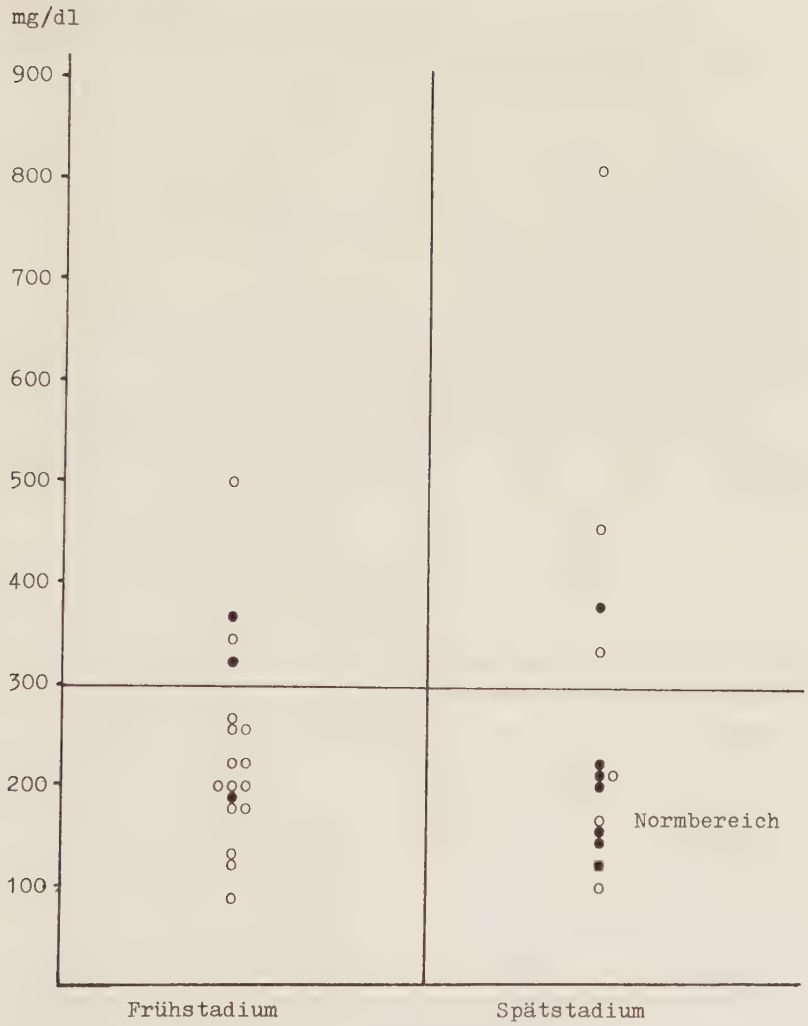


Abb. 8 Immunglobuline vom IgA-Typ in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium.
● = Patienten unter immunsuppressiver Therapie.

7. Antikörpermuster bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.

Wie bei der klassischen primär biliären Zirrhose, so stellt auch bei Patienten mit Mischform der Nachweis des ATPase-assoziierten Antigens der inneren Mitochondrienmembran ein Leitbefund in der Diagnostik dieser autoimmunen cholestatisch verlaufenden Lebererkrankung dar. In der KBR konnten Antikörper gegen dieses Antigen bei 21 der 22 Patienten mit Mischform (=95,5%) mit Titern zwischen 1/250 und 1/8000 nachgewiesen werden. Mitochondriale Antikörper in der IFL wurden ebenfalls bei 21 Patienten gefunden. Im sehr sensiblen fluorometrischen Immunoassay (FIAX) zeigten 21 Patienten Antikörper gegen ATPase vom IgG-Typ, dagegen nur 16 Patienten (=72,7%) Antikörper gegen ATPase vom IgM-Typ, darunter auch der Patient, bei dem KBR, IFL und anti-ATPase-IgG im FIAX noch negativ waren (Pat.: K., A.).
Bei der Testung der Seren gegen submitochondriale Partikel (SMPs) im FIAX gelangt man je nach Verwendung von Herz- oder Leber-SMPs zu unterschiedlichen Ergebnissen:
Antikörper gegen Herz-SMPs vom IgG-Typ waren bei allen 22 Patienten nachweisbar und Antikörper gegen Herz-SMPs-IgM bei 21 Patienten (=95,5%).
Nach Trypsin- oder Nagarse-Behandlung zeigten noch Seren von 5 Patienten (=22,7%) mit Antikörpern gegen Herz-SMPs-IgG und noch ein Serum (=4,5%) mit Antikörpern gegen Herz-SMPs-IgM ein Signal im FIAX.
Bei Verwendung von Leber-SMPs trat folgendes Ergebnis auf:
Antikörper gegen Leber-SMPs vom IgG-Typ waren bei 12 Patienten (=54,5%), Antikörper gegen Leber-SMPs vom IgM-Typ bei 8 Patienten (= 36,3%) nachweisbar (siehe Tab. IV).
Nach einer Behandlung mit Trypsin oder Nagarse verringerte sich diese Zahl. Ein Signal im FIAX zeigten 10 der Seren mit Antikörpern gegen Leber-SMPs-IgG (=45,5%) und 6 Seren mit Antikörpern gegen SMPs-IgM (=27,2%).

Antikörper gegen das PBC-Antigen II, die bei 40% der Patienten mit klassischer primär biliärer Zirrhose nachgewiesen werden können, fanden sich bei 21 Patienten (=95,5%). Die Titer schwankten in der KBR zwischen 1/128 und 1/8000.

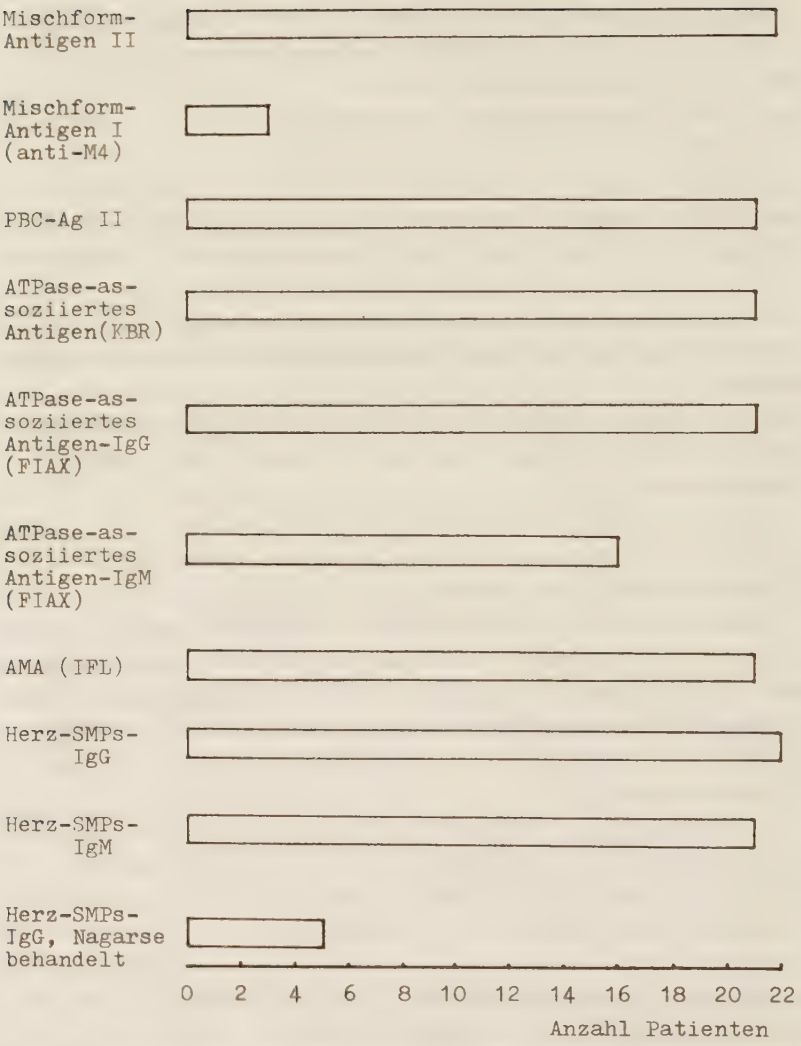
Antikörper gegen das Antigen der äußeren Mitochondrienmembran (anti-M4, Mischform-Antigen I) waren bei 3 Patienten in der KBR mit Titern von 1/128 und 1/256 zu beobachten.

Wie schon eingangs erleutert, war das Kriterium für diese Untersuchung das Auftreten von Antikörpern gegen ein viertes Marker-Antigen, nämlich Antikörper gegen das Mischform-Antigen II in der KBR. Diese Antikörper konnten bei allen 22 Patienten mit Titern zwischen 1/64 und 1/1000 nachgewiesen werden.

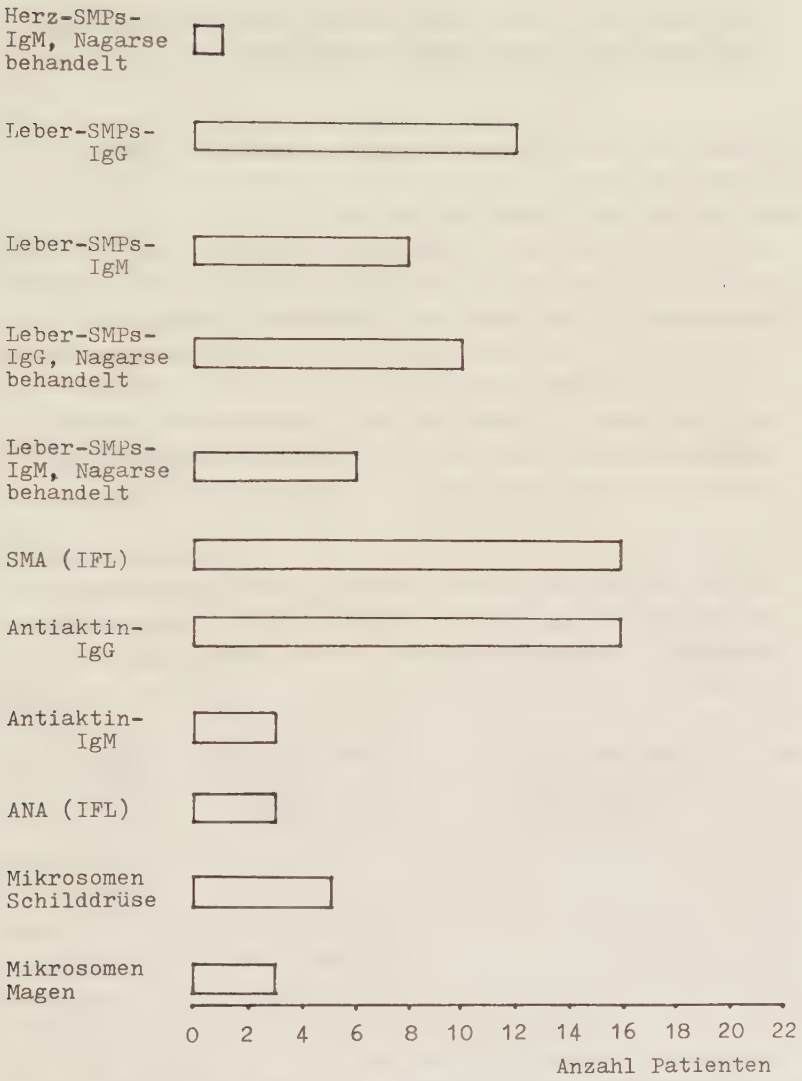
In der IFL traten noch weitere organspezifische und organunspezifische Antikörper auf:
Antikörper gegen glatte Muskulatur wurden bei 16 Patienten (=72,7%) mit Mischform gefunden. Das Auftreten von Antiaktin-Antikörpern vom IgG-Typ im FIAX korreliert bei allen Patienten mit dem Nachweis von SMA in der IFL. Bei 3 Patienten waren zusätzlich noch Antiaktin-Antikörper vom IgM-Typ nachweisbar.

Antikörper gegen Kerne traten passager bei 3 Patienten (=13,6%) niedertitrig in der IFL auf.

Antikörper gegen Mikrosomen der Schilddrüse waren bei 5 Patienten (=22,7%), Antikörper gegen Mikrosomen des Magens bei 3 Patienten (=13,6%) nachweisbar.



Tab. IV Antikörpermuster bei 22 Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.



Tab. IV (Forts.) Antikörpermuster bei 22 Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.

8. Immunkomplexe bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.

Die Seren von Patienten mit Mischform wurden auf Immunkomplexe untersucht.
Dabei zeigte sich folgendes Ergebnis:

1. Der Nachweis von Immunkomplexen ist vom histologischen Stadium der chronischen Lebererkrankung unabhängig.

2. Unter einer immunsuppressiven Therapie geht der Nachweis von Immunkomplexen zurück. Immunkomplexe lassen sich nach längerer Anwendung von Kortikosteroiden nicht mehr nachweisen (Tab. V).

3. Diese Beobachtung korreliert mit laborchemischen Parametern wie alkalische Phosphatase, gamma-Globuline, Transaminasen, IgG und IgA, die ebenfalls unter der immunsuppressiven Therapie auf niedrigere Werte absinken.

Name	Immunkomplexe vor der Therapie (FIAX-Signal-Einheiten)	Immunkomplexe nach Therapie (FIAX-Signal-Einheiten)	Dauer der Therapie in Jahren
G., J.	53	ø	1
H., H.	80	40	1
P., M.	65	41	4
S., A.	73	ø	1

Tab. V Einfluß einer immunsuppressiven Therapie auf den Nachweis von Immunkomplexen.
(FIAX-Signal-Einheiten $\geq$ 40 = positiv)

9. Hepatitis-Serologie bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.

Bei 15 Patienten bestand ein Hinweis auf eine durchgemachte Hepatitis A (= 68,2%).
Bei 3 Patienten mit Antikörpern gegen Hepatitis A ließ sich außerdem ein Zustand nach Hepatitis B nachweisen (= 13,6% aller Patienten mit Mischform), wobei zu bemerken ist, daß zwei dieser drei Patienten erst im Verlauf der chronischen Lebererkrankung Antikörper gegen Hepatitis B aufwiesen.

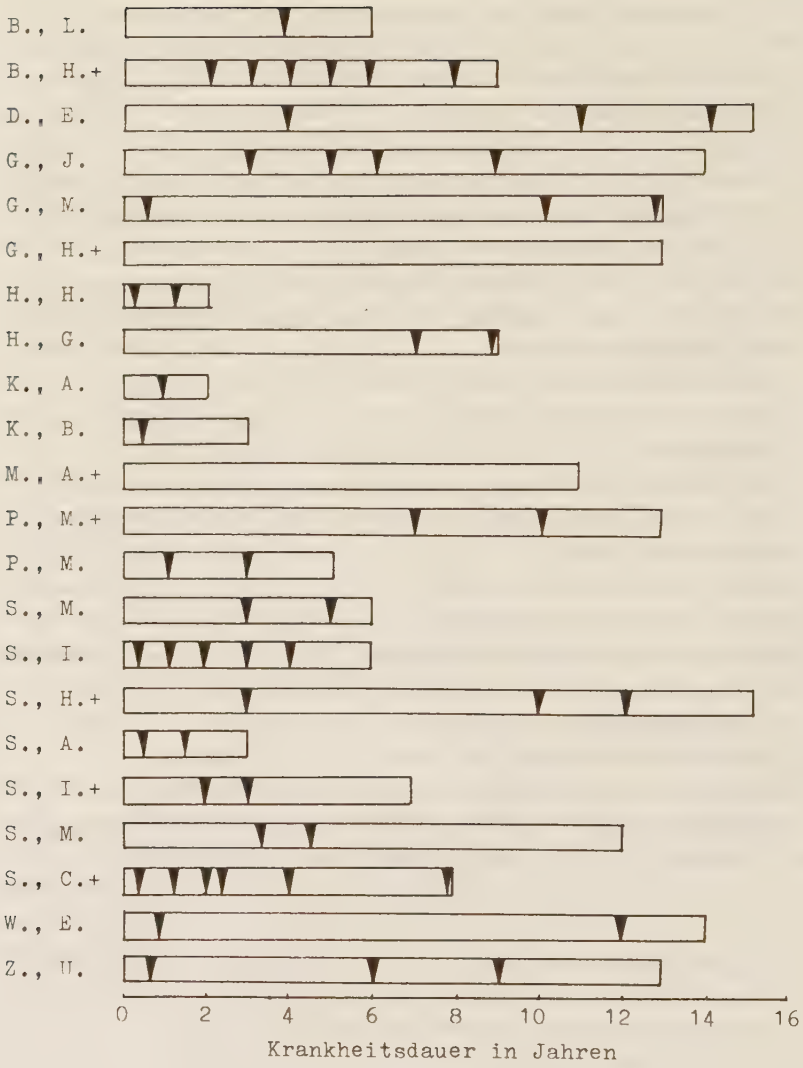
10. Histologische Befunde bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.

Der histologische Erstbefund bei den 22 Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II lautete in 15 Fällen chronisch aktive Hepatitis oder postnekrotische Leberzirrhose. Bei vier Patienten wurde als Erstbefund eine Mischform zwischen einer chronisch aktiven Hepatitis und einer primär biliären Zirrhose diagnostiziert, d. h., bei 19 Patienten (= 86,4%) lagen Zeichen einer chronischen Hepatitis mit deutlicher Parenchymbeteiligung vor. Nur drei Patienten zeigten morphologisch eine primär biliäre Zirrhose (= 13,6%).
Unter einer bei den meisten Patienten durchgeführten immunsuppressiven Therapie verringerte sich die periportale Hepatitis und die Gallengangsdestruktionen und Gallengangsproliferationen traten im histologischen Bild deutlicher hervor, so daß dann eine Kombinationsform einer chronisch

aktiven Hepatitis und einer primär biliären Zirrhose (Mischform) angenommen wurde.
Diese Beobachtung konnte bei 11 der 15 Patienten,deren Erstbefund chronisch aktive Hepatitis lautete, gemacht werden (=73,3%).
Bei 9 Patienten lag im Spätstadium eine postnekrotische Leberzirrhose vor.
Von den 7 verstorbenen Patienten mit Mischform zeigten 6 Patienten eine postnekrotische Leberzirrhose. Die Patientin P., M. verstarb an einer schweren koronaren Herzkrankheit aufgrund jahrelanger sehr hoher Cholesterinwerte (bis 820 mg%). Der letzte histologische Befund lautete: Mischform einer chronisch aktiven Hepatitis starker Aktivität und einer primär biliären Zirrhose im Stadium II-III.
Insgesamt wurden 54 Leberbiopsien entnommen, pro Patient durchschnittlich 2,4 (im einzelnen zwischen einer und sechs Leberbiopsien).
Bei zwei Patienten wurden nur laparoskopische Untersuchungen durchgeführt und als Befund jeweils eine postnekrotische Leberzirrhose angegeben.

Das histologische Bild der Mischform ist dadurch charakterisiert, daß neben der entzündlichen Gallengangsdestruktion auch ein Übergreifen der entzündlichen Aktivität auf das Leberparenchym stattfindet. Dabei ist aber die Leberparenchymbeteiligung viel stärker als bei der klassischen primär biliären Zirrhose vorhanden.
Zu Beginn der Erkrankung sind die Leberläppchen normal aufgebaut, sie zeigen jedoch eine Auflockerung in ihrer Struktur. Die Portalfelder sind deutlich verbreitert durch eine Infiltration aus Lymphozyten , Plasmazellen und Histiozyten, z.T. auch durch Granulozyten (eosino-

phile Granulozyten). Die Grenzlamelle ist anfangs noch erhalten, später wird die Abgrenzung zum Parenchym unscharf. Am Übergang zum Leberparenchym findet man dann Piecemeal-Nekrosen.
Gleichzeitg kommen Gallengangsdestruktionen vor, die nachfolgend von herdförmig auftretenden Gallengangsproliferationen begleitet werden. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine Bindegewebsvermehrung, wobei dann einzelne Portalfelder über Bindegewebssepten miteinander verbunden werden. Dieser Vorgang führt zu einer Abschnürung von Leberparenchymanteilen.
Die Sternzellen sind deutlich aktiviert.
In den Gallekanälchen sind in der Regel keine Gallethromben zu beobachten.
In der Nachbarschaft zu einem Gallengang kann sich ein Granulom entwickeln, das aus Epitheloidzellen und vereinzelt aus Riesenzellen besteht.
Im Portalbereich findet man einzelne Lymphozytenaggregate, die ähnlich wie Lymphfollikel angeordnet sind.
Durch eine immunsuppressive Therapie erscheinen die Portalfelder relativ lymphozytenarm, so daß man annehmen muß, daß die Komponente der chronisch aktiven Hepatitis durch diese Therapie unterdrückt wird.
Das Spätstadium ist durch einen zirrhotischen Umbau charakterisiert mit Aufhebung der normalen Leberläppchenarchitektur. Es kommt zur Bildung von Pseudolobuli.



Tab. VI Verteilung der leberbioptischen Untersuchungen bei Patienten mit Mischform
(+ = verstorben)
▼ = Zeitpunkt der Biopsieentnahme

Histologische Befunde bei 22 Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II:
(siehe Tab. VI)

B., L. 1. PBC III-IV.
B., H. 1. CAH II_b, 2. CAH II_b, 3. CAH II_b, 4. CAH II_b / PBC I-II, 5. postnekrotische Leberzirrhose, 6. postnekrotische Leberzirrhose.
D., E. 1. CAH II_b, 2. CAH II_b / PBC II, 3. postnekrotische Leberzirrhose.
G., J. 1. CAH II_b, 2. PBC II, 3. PBC III, 4. postnekrotische Leberzirrhose.
G., M. 1. CAH II_b, 2. CAH II_b / PBC II, 3. postnekrotische Leberzirrhose.
G., H. Laparoskopie: postnekrotische Leberzirrhose.
H., H. 1. PBC I-II, 2. PBC I-II.
H., G. 1. CAH II_b, 2. CAH II_b.
K., A. 1. CPH / PBC I.
K., B. 1. CPH / PBC I.
M., A. Laparoskopie: postnekrotische Leberzirrhose.
P., M. 1. CAH II_b, 2. CAH II_b / PBC II-III.
P., M. 1. CAH II_b, 2. CAH II_b.
S., M. 1. PBC II-III, 2. PBC III-IV.
S., I. 1. CAH II_a, 2. CAH II_b / PBC II, 3. PBC II, 4. PBC II, 5. PBC II.
S., H. 1. CAH II_b, 2. PBC II, 3. postnekrotische Leberzirrhose.
S., A. 1. CAH II_b / PBC II-III, 2. PBC III-IV.
S., I. 1. postnekrotische Leberzirrhose, 2. postnekrotische Leberzirrhose.
S., M. 1. CAH II_b, 2. CAH II_b.
S., C. 1. CAH II_a, 2. CAH II_a, 3. CAH II_b, 4. CAH II_b, 5. CAH II_b / PBC II-III, 6. postnekrotische Leberzirrhose.
W., E. 1. CAH II_b, 2. PBC II.
Z., U. 1. CPH / PBC I, 2. CAH II_b / PBC II, 3. CAH II_b / PBC II.

11. Der Krankheitsverlauf bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.

In den nachfolgenden Abbildungen sind die serologischen und biochemischen Parameter im Verlauf der autoimmunen cholestatisch verlaufenden Lebererkrankung mit Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II dargestellt. Gleichzeitig ist der Zeitpunkt der histologischen Untersuchung und der Beginn und die Dosis der immunsuppressiven Therapie eingezeichnet.

1. Patientin G., J., geb. 20.01.1924.

Die Patientin gibt bei der ersten stationären Aufnahme an, daß sie seit drei Jahren Schmerzen im rechten Oberbauch verspüre, besonders bei Nacht plage sie ein Völlegefühl. An Gewicht habe sie in den letzten Wochen 13 kg abgenommen. Bei der Durchuntersuchung fällt eine druckschmerzhaft vergrößerte Leber auf. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist erhöht. Die blutchemischen Untersuchungen zeigen eine stark erhöhte alkalische Phosphatase (1332 U/l) und leicht erhöhte Transaminasen (GOT: 35 U/l); die gamma-Globuline sind auf 21,5 rel% vermehrt, während der Wert für das Bilirubin im Normbereich liegt. Der histologische Befund zeigt eine chronisch aktive Hepatitis mit starker Aktivität (H_1 in Abb. 9). Das Auftreten von Schüben kennzeichnet den weiteren Verlauf der Erkrankung. Mitochondriale Antikörper können bei allen serologischen Untersuchungen nachgewiesen werden. Antikörper gegen Kerne treten nur passager und niedertitrig auf. Antikörper gegen glatte Muskulatur verschwinden unter einer immunsuppressiven Therapie, nach Absetzen der Therapie können sie jedoch wieder nachgewiesen werden.

Der Nachweis des ATPase-assoziierten PBC-spezifischen Antigens im fluorometrischen Immunoassay (FIAX) ist über alle Jahre hinweg möglich. Auch unter einer immunsuppressiven Therapie kommt es zu keinem Rückgang in der Titerstärke. Antikörper gegen das Mischform-Antigen II treten erst im Verlauf der Erkrankung auf. Unter dem Einfluß der immunsuppressiven Therapie fallen aber die Titer allmählich wieder ab, bis sich dieser Antikörper nicht mehr nachweisen läßt. Er tritt dann auch im weiteren Verlauf nicht mehr auf (Abb. 10).
Die weiteren histologischen Befunde lauten:

H_2: PBC, Stadium II
H_3: PBC, Stadium III
H_4: postnekrotische Leberzirrhose

Ein Pruritus tritt erst nach sechsjährigem Verlauf auf. Unter dem Einfluß der immunsuppressiven Therapie sinkt der Wert für die alkalische Phosphatase ab, ohne daß es dabei zu einer Normalisierung kommt. Das Bilirubin ist anfangs normal, zeigt aber in der Spätphase eine ansteigende Tendenz und erreicht dann Werte bis 15 mg%. Auch die Transaminasen lassen einen langsamen Anstieg im Spätstadium der Erkrankung erkennen. Das Cholesterin ist über Jahre hinweg erhöht (bis 417 mg%), sinkt aber im Spätstadium auf Normalwerte ab. Die gamma-Globuline zeigen im Verlauf trotz immunsuppressiver Therapie einen Anstieg (bis 52 rel%). Während die Immunglobuline vom IgM-Typ über den ganzen Krankheitsverlauf hinweg erhöht sind, sinken die Immunglobuline vom IgG-Typ nach Beginn der immunsuppressiven Therapie etwas ab, steigen dann aber kontinuierlich wieder an. Erst im Spätstadium kommt es zu einer Normalisierung der Werte. Immunglobuline vom IgA-Typ sind immer im Normbereich (Abb. 11).

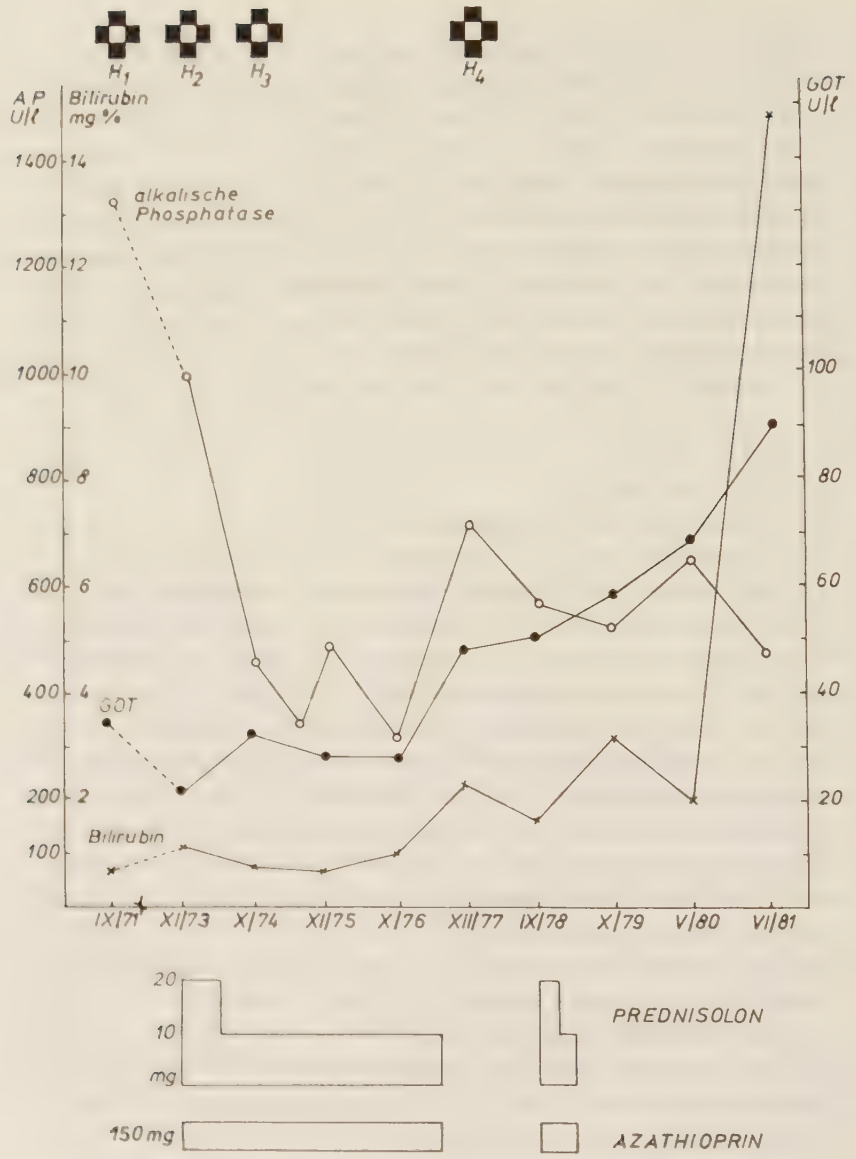


Abb. 9 Biochemische Parameter im Verlauf einer Mischform zwischen einer CAH und einer PBC und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.
Pat. G.J. ♀ geb. 20.01.1924.

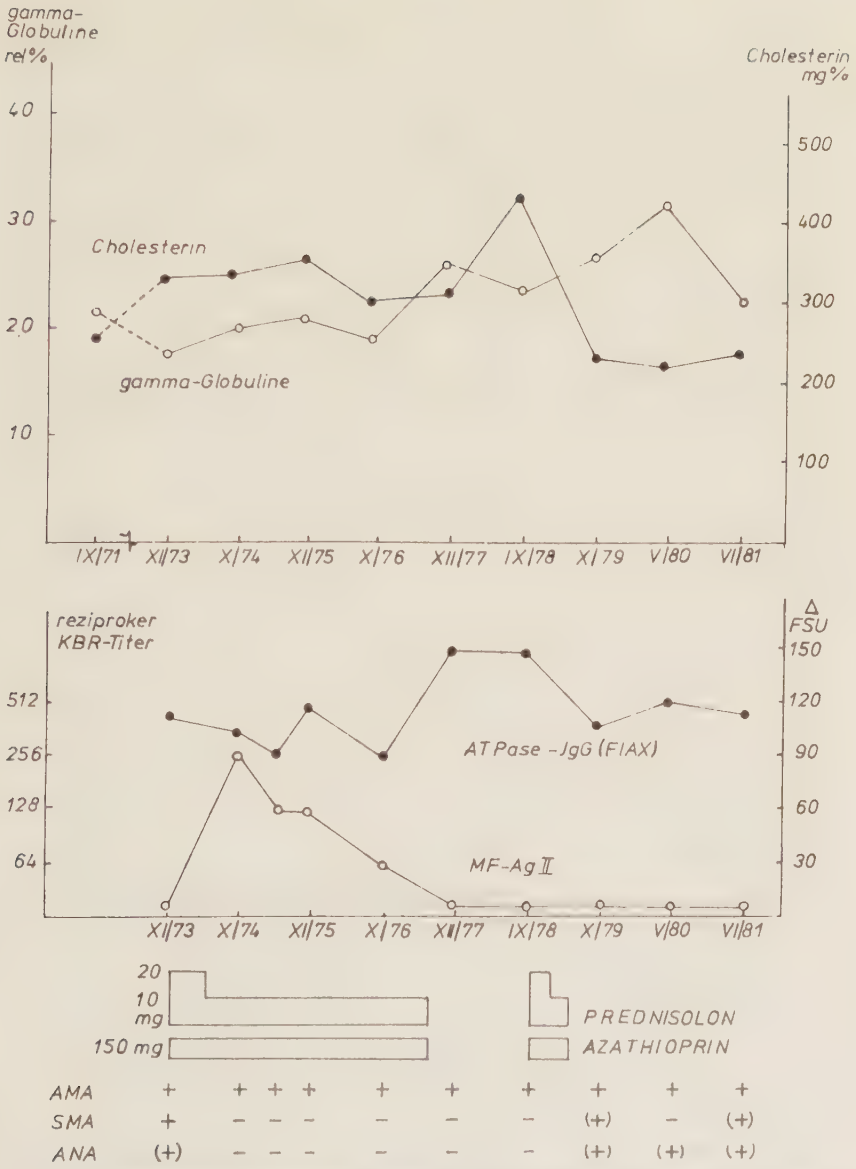


Abb. 10 Biochemische Parameter und Antikörpermuster im Verlauf einer Mischform zwischen einer CAH und einer PBC und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II. Pat. G.J. ♀ geb. 20.01.1924.

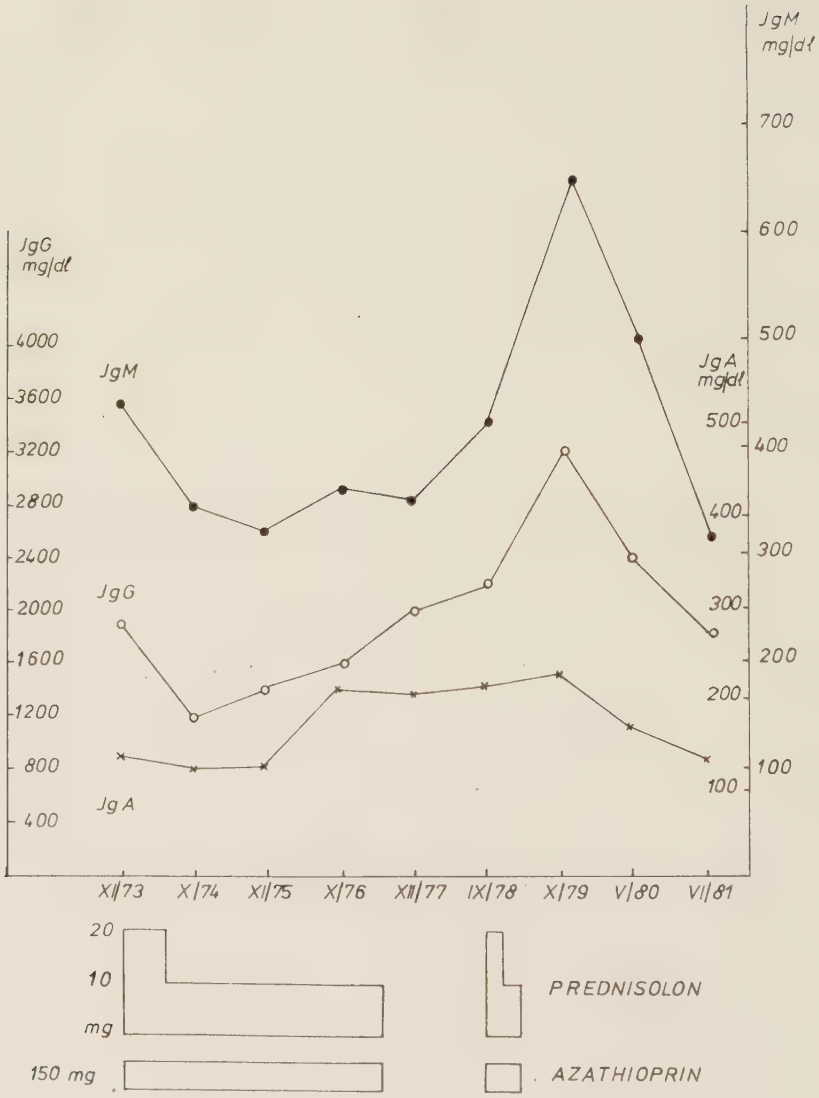


Abb. 11 Immunglobuline im Verlauf einer Mischform zwischen einer CAH und einer PBC und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.
Pat. G.J. ♀ geb. 20.01.1924.

2. Patientin H., H., geb. 18.09.1942.

Die Patientin klagt über Müdigkeit und Gewichtsabnahme von 5 kg in den letzten Wochen. Es bstehe ein Widerwille gegen fette Speisen, häufig leide sie an Durchfällen.
Bei der körperlichen Untersuchung zeigt die Leber keine Vergrößerung und ist nicht druckschmerzhaft. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist auf 38/74 mm n. W. erhöht.
Durch die Laboruntersuchungen können eine sehr stark erhöhte alkalische Phosphatase von 1606 U/l, eine erhöhte GOT von 72 U/l und eine Vermehrung der gamma-Globuline auf 37 rel% aufgedeckt werden.
Das Bilirubin ist normal.
Währen eine laparoskopische Untersuchung keinen pathologischen Befund ergibt, zeigt die histologische Untersuchung des Leberpunktats eine primär biliäre Zirrhose im Stadium I mit Granulombildung.
Das Cholesterin ist grenzwertig erhöht.
Während die Immunglobuline vom IgA-Typ im Normbereich liegen, sind die Immunglobuline vom IgM- und IgG-Typ erhöht.
Mitochondriale Antikörper sind über den ganzen Verlauf hinweg nachweisbar. Antikörper gegen glatte Muskulatur treten dagegen nur niedertitrig auf. Bei keiner Untersuchung findet man Antikörper gegen Kerne. Antikörper gegen das ATPase-assoziierte Antigen schwanken in der Titerstärke zwischen 1/1000 und 1/4000 in der KBR.
Auch bei dieser Patientin zeigt sich, daß Antikörper gegen Mischform-Antigen II in ihrer Titerstärke unter einer immunsuppressiven Therapie abfallen und im weiteren Verlauf nicht mehr nachweisbar sind (Abb. 13).

Auf Abb. 12 wird ein deutlicher Rückgang der alkalischen Phosphatase unter der immunsuppressiven Therapie sichtbar, ohne daß aber eine Normalisierung der Werte eintritt.
Bei den Transaminasen (GOT) kommt es dagegen kurzfristig zu einer Normalisierung.
Deutlich ist auch die Verringerung der gamma-Globuline. Unter dem Einfluß der immunsuppressiven Therapie ist zwar sowohl bei den Immunglobulinen vom IgG-Typ als auch bei den Immunglobulinen vom IgM-Typ ein Rückgang der erhöhten Werte zu verzeichnen, jedoch nur die IgG-Immunglobuline erreichen Normalwerte (Abb.14).
Ein Juckreiz vor allem an den Handinnenflächen tritt nach einem halben Jahr auf, nach weiteren sechs Monaten gibt die Patientin auch rechtsseitige Oberbauchschmerzen an.
Die zweite histologische Untersuchung der Leber zeigt nach einjährigem Verlauf weiterhin das Bild einer primär biliären Zirrhose, jetzt aber ohne Granulome. Auch die destruierenden Gallengangsveränderungen lassen sich nicht mehr so eindeutig nachweisen wie bei der Voruntersuchung.
Nachdem die Patientin eigenmächtig die Kortikosteroid-Dosis auf 5 mg pro Tag herabgesetzt hat, kommt es wieder zu einem kontinuierlichen Anstieg der alkalischen Phosphatase und zu einer Vermehrung der gamma-Globuline.

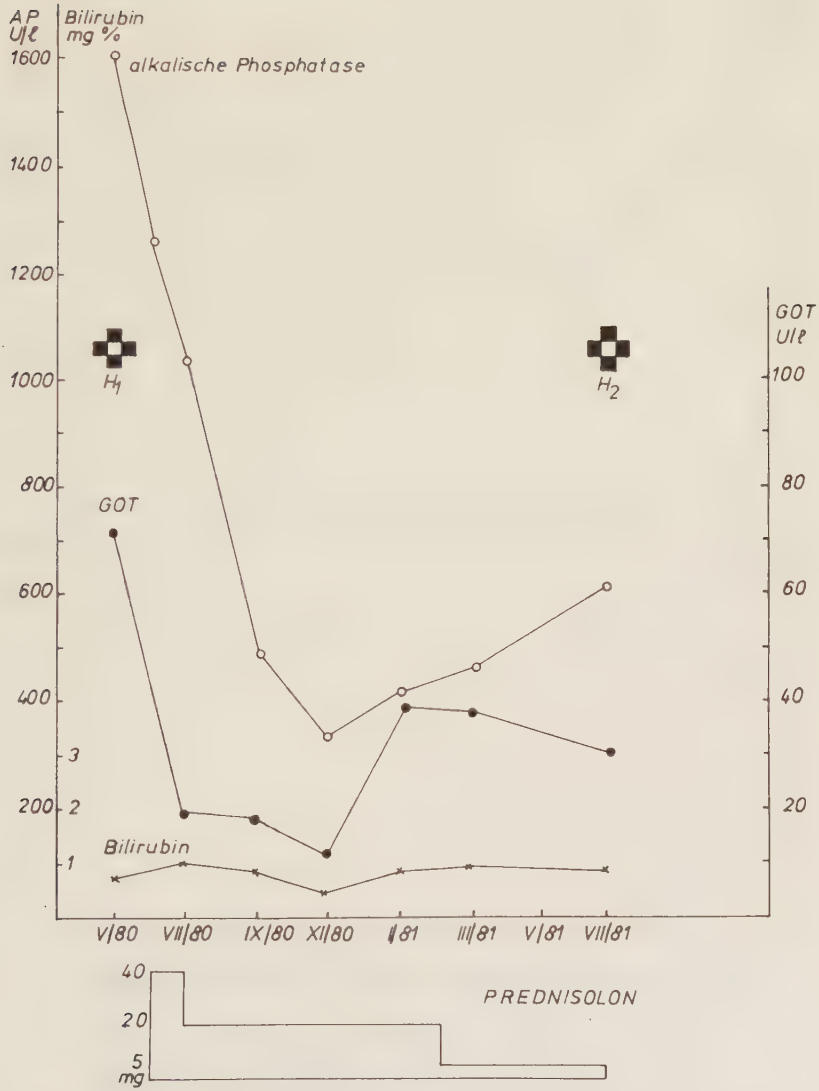


Abb. 12 Biochemische Parameter im Verlauf einer Mischform zwischen einer CAH und einer PBC und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.
Pat. H.H. ♀ geb. 18.09.1942.

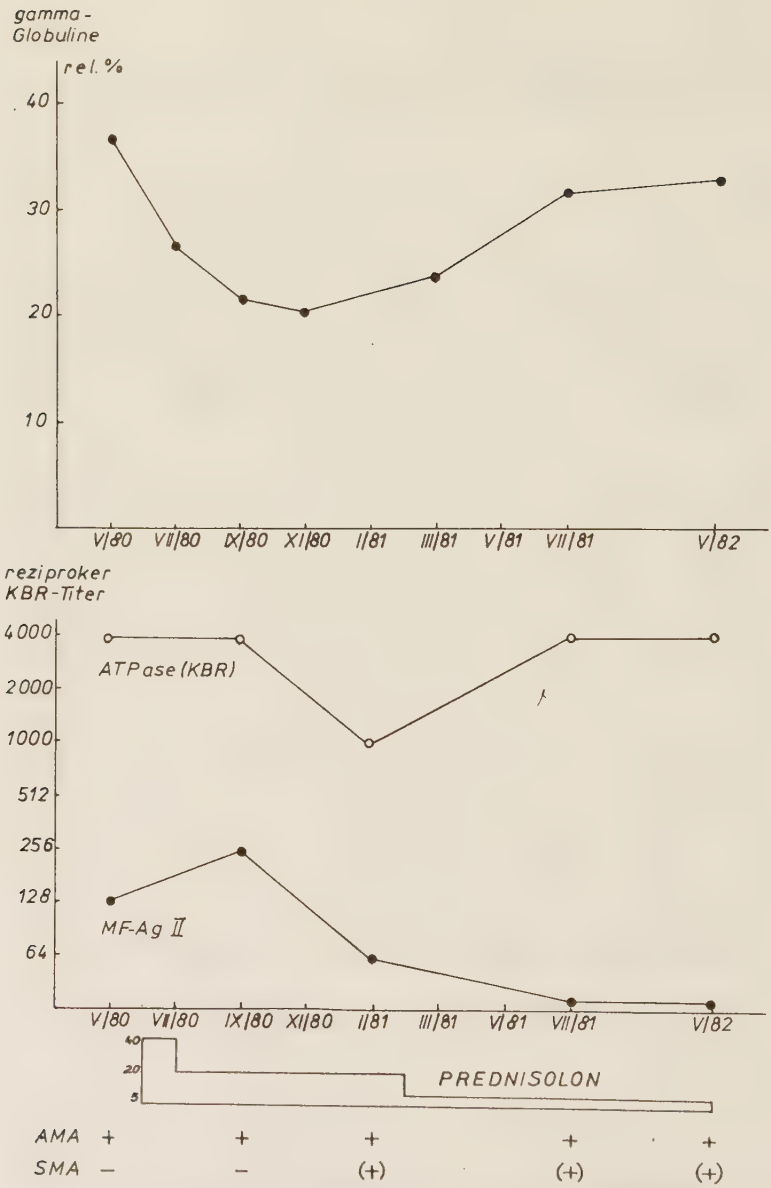


Abb. 13 Biochemische Parameter und Antikörpermuster im Verlauf einer Mischform zwischen einer CAH und einer PBC und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II. Pat. H.H. ♀ geb. 18.09.1942.

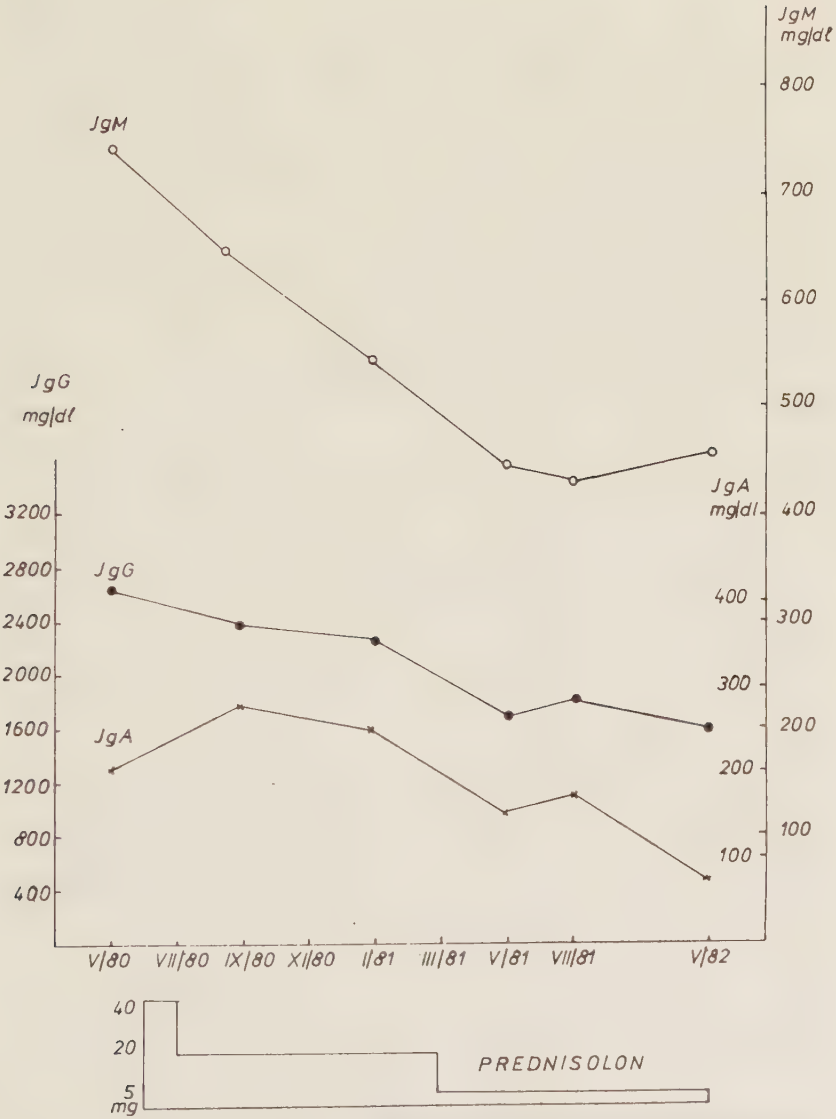


Abb. 14 Immunglobuline im Verlauf einer Mischform zwischen einer CAH und einer PBC und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.
Pat. H.H. ♀ geb. 18.09.1942.

3. Patientin P., M., geb. 28.10.1925.
gest. 25.08.1981.

Bei dieser Patientin bestand schon seit Jahren vor Diagnosestellung ein Nachlassen der körperlichen Leistungsfähigkeit, gleichzeitig kam es immer wieder rezidivierend zu einem leichten Ikterus bei körperlicher Anstrengung, verbunden mit diffusen Schmerzen im Oberbauch, insbesonders unter dem rechten Rippenbogen.
Bei der körperlichen Untersuchung sind Leber und Milz deutlich vergrößert. Die Blusenkungsgeschwindigkeit ist auf 88/121 mm n. W. erhöht.
Die Laboruntersuchungen zeigen eine sehr hohe alkalische Phosphatase mit 2259 U/l, erhöhte Transaminasen mit GOT 64 U/l, ein leicht erhöhtes Bilirubin von 1,5 mg%, sowie eine erhebliche Vermehrung der gamma-Globuline auf 38 rel%.
Die Immunglobuline vom IgG-Typ sind auf 2828 mg/dl, die Immunglobuline vom IgM-Typ auf 1129 mg/dl erhöht.
In der Immunfluoreszenz lassen sich Antikörper gegen Mitochondrien und Antikörper gegen glatte Muskulatur nachweisen. Das Cholesterin ist zu diesem Zeitpunkt noch normal, es besteht kein Pruritus.
Die histologische Untersuchung des Leberpunktats ergibt eine chronisch aktive Hepatitis mit mittelgradigen Aktivitätszeichen. Bei der laparoskopischen Untersuchung wird eine Vergrößerung der Leber festgestellt, die Oberfläche erscheint jedoch noch glatt.
Unter einer immunsuppressiven Therapie mit Prednisolon und Azathioprin kommt es allmählich zu einem Abfallen der alkalischen Phosphatase, die aber dennoch nie Normalwerte erreicht. Auch die Transaminasen bleiben, nach initialem Rückgang der Werte, im weiteren Verlauf erhöht.
Bei den gamma-Globulinen treten hohe Schwankungen auf (zwischen 51,8 rel% und 26,5 rel%).

Das Bilirubin bleibt über den ganzen Krankheitsverlauf leicht erhöht (Werte zwischen 1,5 mg% und 3,6 mg%). Vor allem die Immunglobuline vom IgM-Typ steigen auf exzessiv hohe Werte an (2100 mg/dl), während die Immunglobuline vom IgG-Typ sich normalisieren. Gleichzeitig kommt es auch zu einem Rückgang der IgA-Immunglobuline. Antikörper gegen das ATPase-assoziierte Antigen der inneren Mitochondrienmembran sind in der KBR mit einem Titer zwischen 1/1000 und 1/4000 nachweisbar und werden von einer immunsuppressiven Therapie nicht beeinflußt. Dagegen fallen die Antikörper gegen das Mischform-Antigen II unter der Therapie ab und treten im späteren Verlauf nicht mehr auf.
Die zweite histologische Untersuchung einer Leberbiopsie ergibt sowohl den Befund einer primär biliären Zirrhose im Stadium II-III, als auch einer chronisch aktiven Hepatitis mit mittelgradigen Aktivitätszeichen.
Ein Pruritus, vor allem nachts, tritt erstmalig 1978 auf, verbunden mit heftigen Gelenkschmerzen an beiden Händen. An der Wirbelsäule kommt es zu starken osteoporotischen Veränderungen.
Das kontinuierliche Ansteigen des Serumcholesterins auf Werte bis 652 mg% bei dieser Patientin führt zu einer schweren koronaren Herzerkrankung mit Zustand nach Vorderwandinfarkt. Es kommt im weiteren Verlauf zu einer Zunahme der Herzinsuffizienz, an der die Patientin schließlich verstirbt.

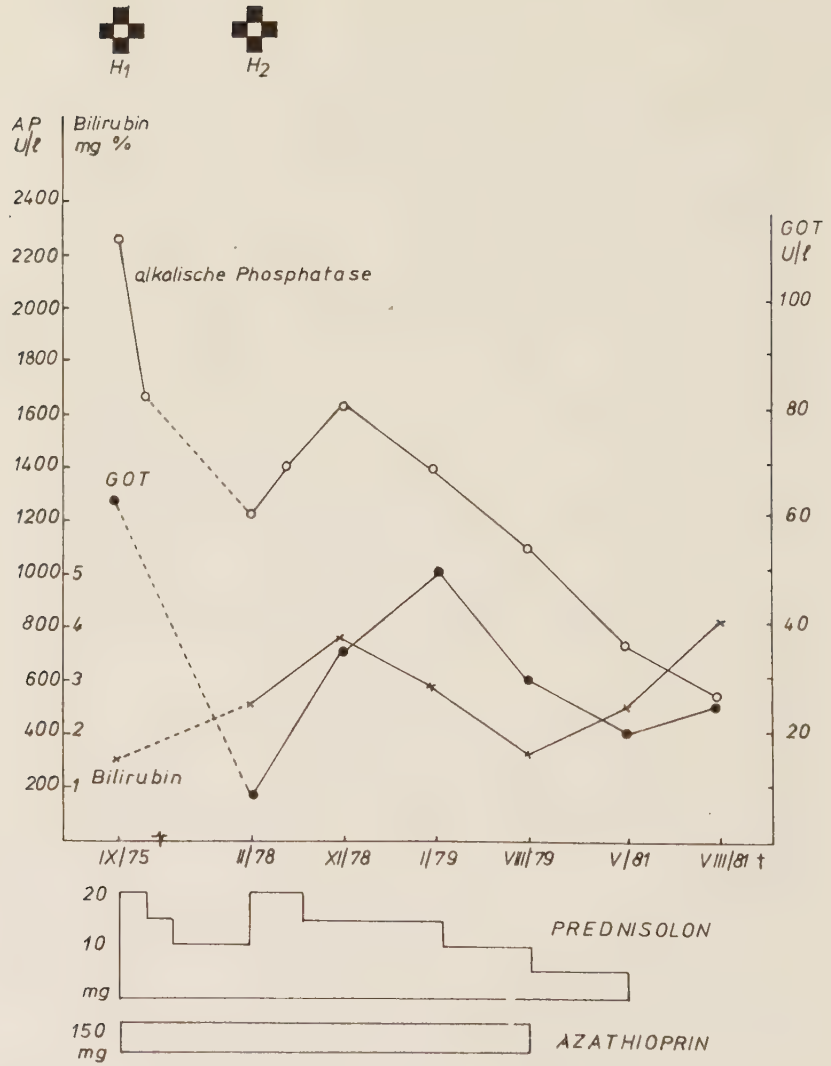


Abb. 15 Biochemische Parameter im Verlauf einer Mischform zwischen einer CAH und einer PBC und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.
Pat. P.M. ♀ geb. 28.10.1925., gest. 25.08.1981.

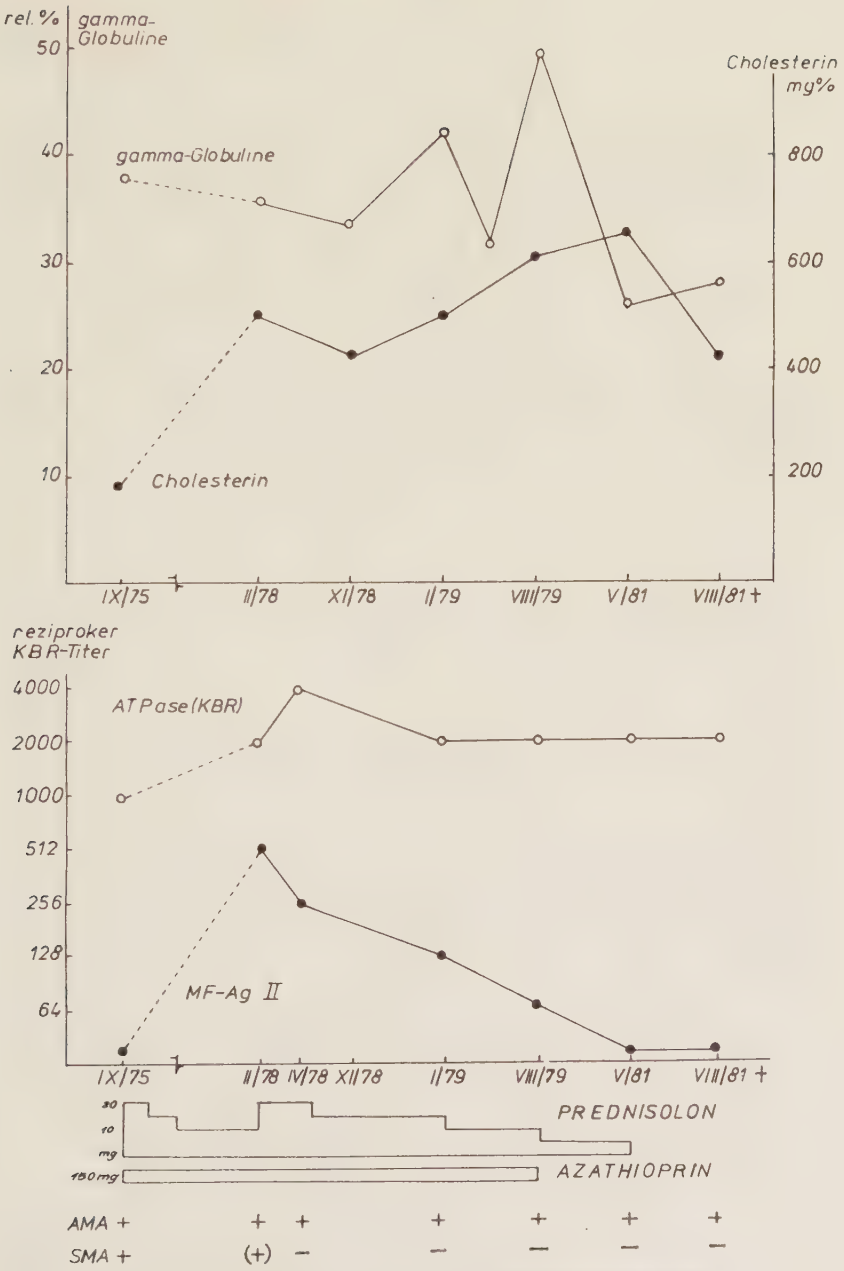


Abb. 16 Biochemische Parameter und Antikörpermuster im Verlauf einer Mischform zwischen einer CAH und einer PBC und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II. Pat. P.M. ♀ geb. 28.10.1925., gest. 25.08.1981.

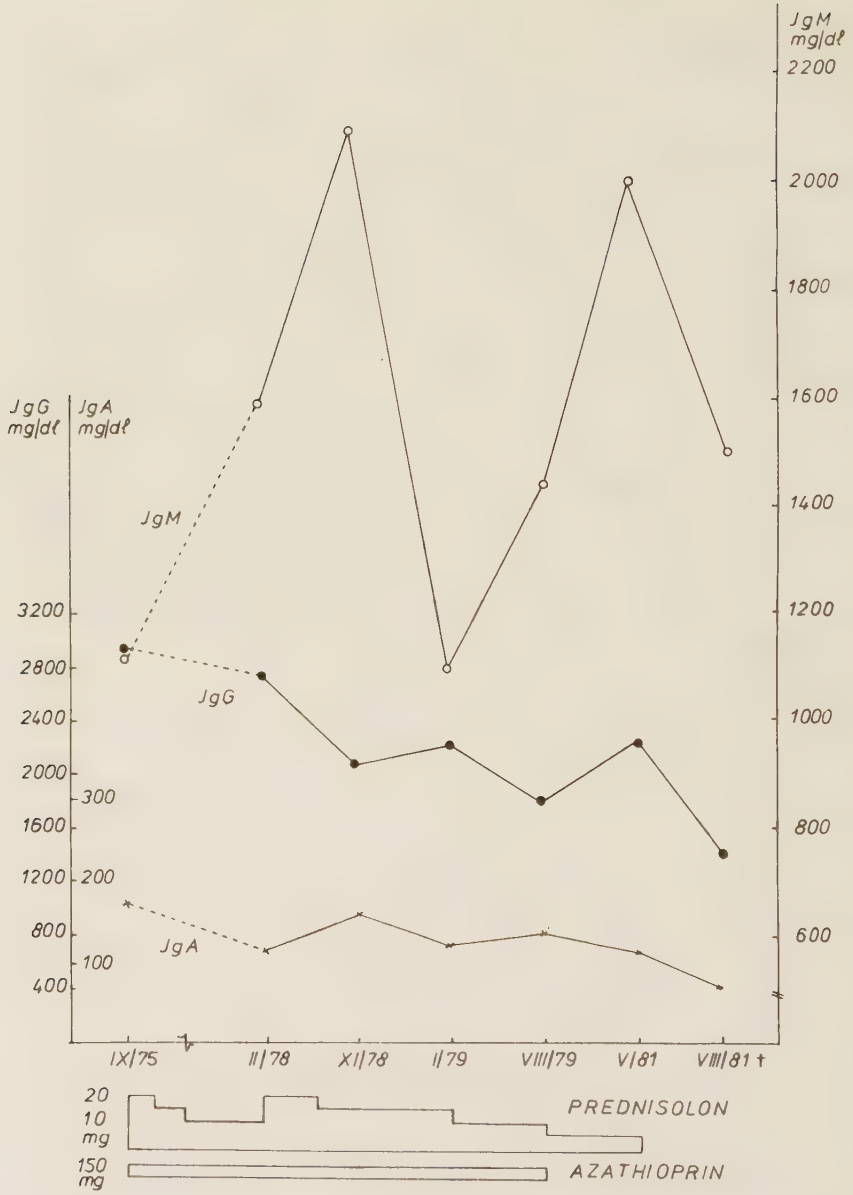


Abb. 17 Immunglobuline im Verlauf einer Mischform zwischen einer CAH und einer PBC und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.
Pat. P.M. ♀ geb. 28.10.1925., gest. 25.08.1981.

4. Patient S., A., geb. 26.02.1926.

Der Patient klagt über plötzliche Abgeschlagenheit und über ein Nachlassen der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die körperliche Untersuchung ergibt eine vergrößerte Leber. Die Blutsenkungsgeschwindigkei ist auf 128/138 erhöht. Die laborchemischen Untersuchungen zeigen eine hohe alkalische Phosphatase von 1194 U/l, leicht erhöhte Transaminasen mit einer GOT von 32 U/l und eine Vermehrung der gamma-Globuline auf 24 rel%. Das Bilirubin ist normal. Antikörper gegen Mitochondrien und gegen glatte Muskulatur werden in der Immunfluoreszenz gefunden. Gleichzeitig können auch Antikörper gegen das ATPase-assoziierte PBC-spezifische Antigen und gegen das Mischform-Antigen II nachgewiesen werden.
Eine histologische Untersuchung des Leberpunktats ergibt sowohl eine chronisch aktive Hepatitis mit stärkeren Aktivitätszeichen als auch eine primär biliäre Zirrhose im Stadium der duktulären Proliferation und periportalen Fibrose (Stadium II-III).
Von den Immunglobulinen sind anfangs die IgG- und die IgM-Immunglobuline erhöht, die Immunglobuline vom IgA-Typ sind normal.
Es wird dann eine Therapie mit Penicillamin versucht, wobei aber keine Besserung der Symptomatik erreicht wird. Erst unter dem Einsatz von Prednisolon kommt es zu einem Rückgang der alkalischen Phosphatase und der gamma-Globuline.
Von den Immunglobulinen fallen am stärksten die Immunglobuline vom IgG-Typ ab, leicht auch die Immunglobuline vom IgM-Typ; sie steigen aber im weiteren Verlauf wieder an. Auch die IgA-Immunglobuline normalisieren sich wieder.

Deutlich ist auch der Rückgang der Antikörper gegen das Mischform-Antigen II. Er fehlt jedoch bei den Antikörpern gegen das ATPase-assozierte Antigen. Dort bleibt der Antikörper-Titer hoch und steigt sogar noch weiter an.
Auch die Antikörper gegen glatte Muskulatur lassen sich im weiteren Verlauf nicht mehr nachweisen.

Die zweite histologische Untersuchung einer Leberbiopsie zeigt ein Fortschreiten der chronischen Lebererkrankung. Der Befund lautet auf primär biliäre Zirrhose im Stadium III-IV.
Auch die Bilirubin-Erhöhung auf 1,7 mg% unterstreicht diesen histologischen Befund.

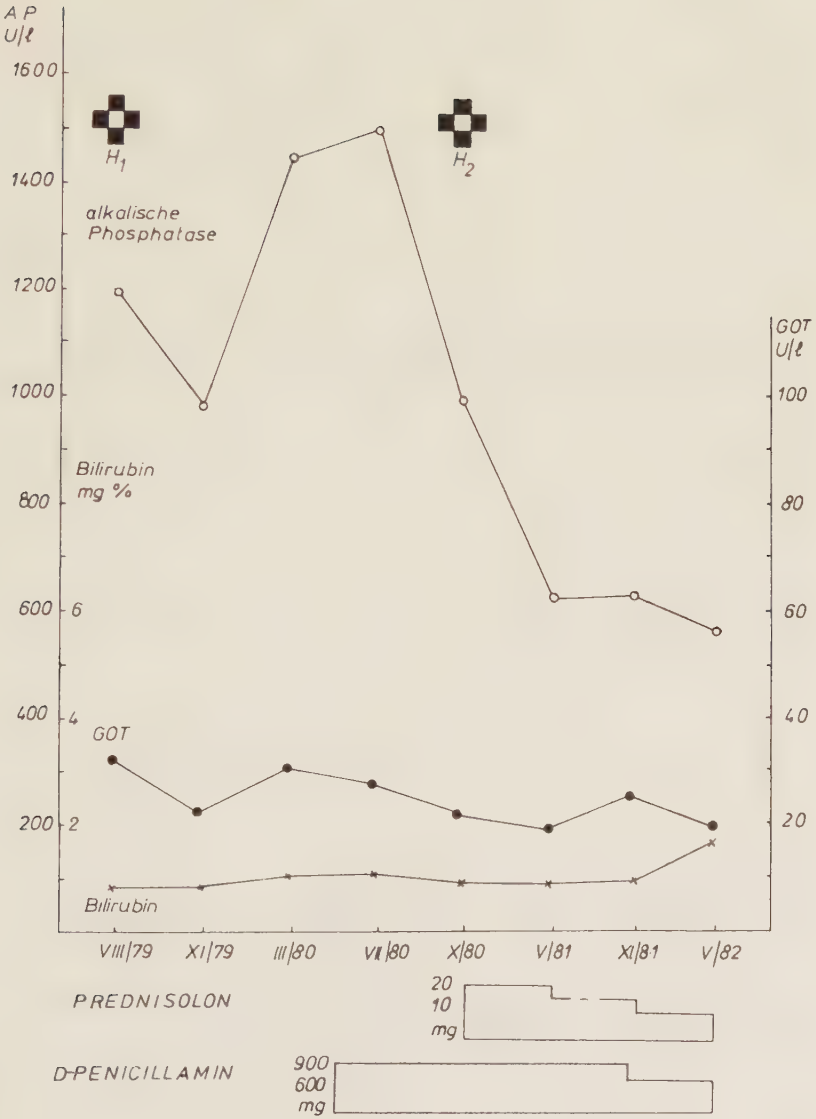


Abb. 18 Biochemische Parameter im Verlauf einer Mischform zwischen einer CAH und einer PBC und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.
Pat. S.A. ♂ geb. 26.02.1926.

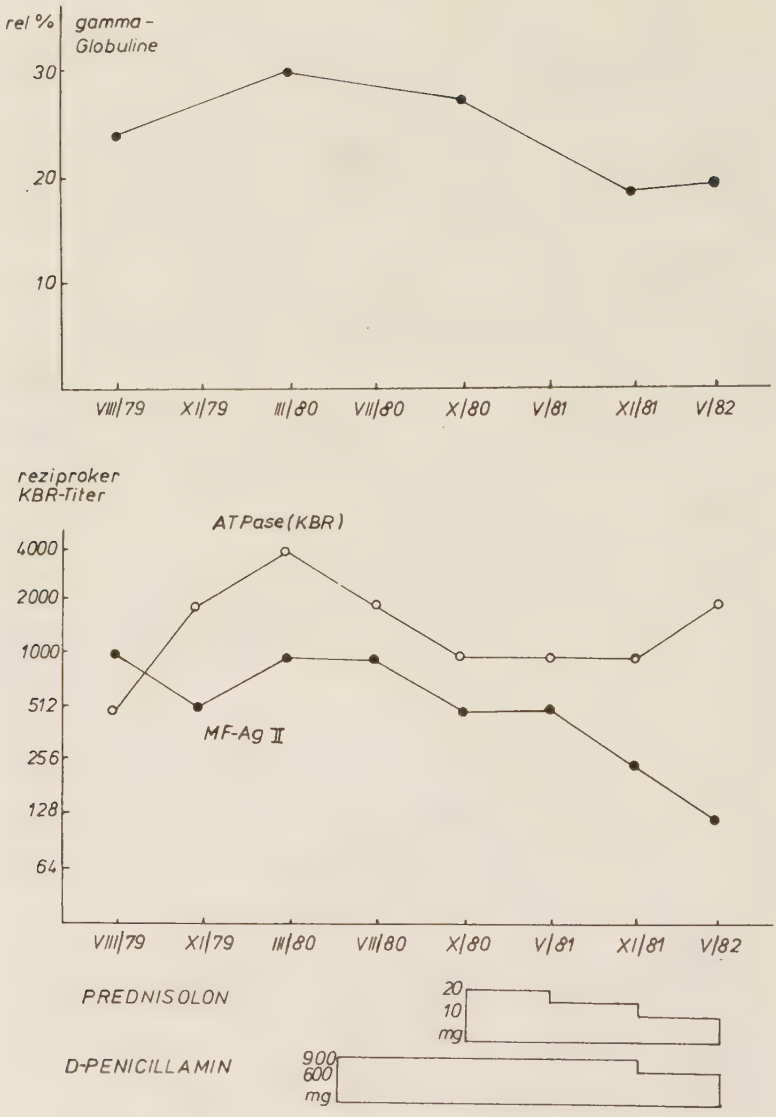


Abb.19 Biochemische Parameter und Antikörpermuster im Verlauf einer Mischform zwischen einer CAH und einer PBC und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II. Pat. S.A. ♂ geb. 26.02.1929.

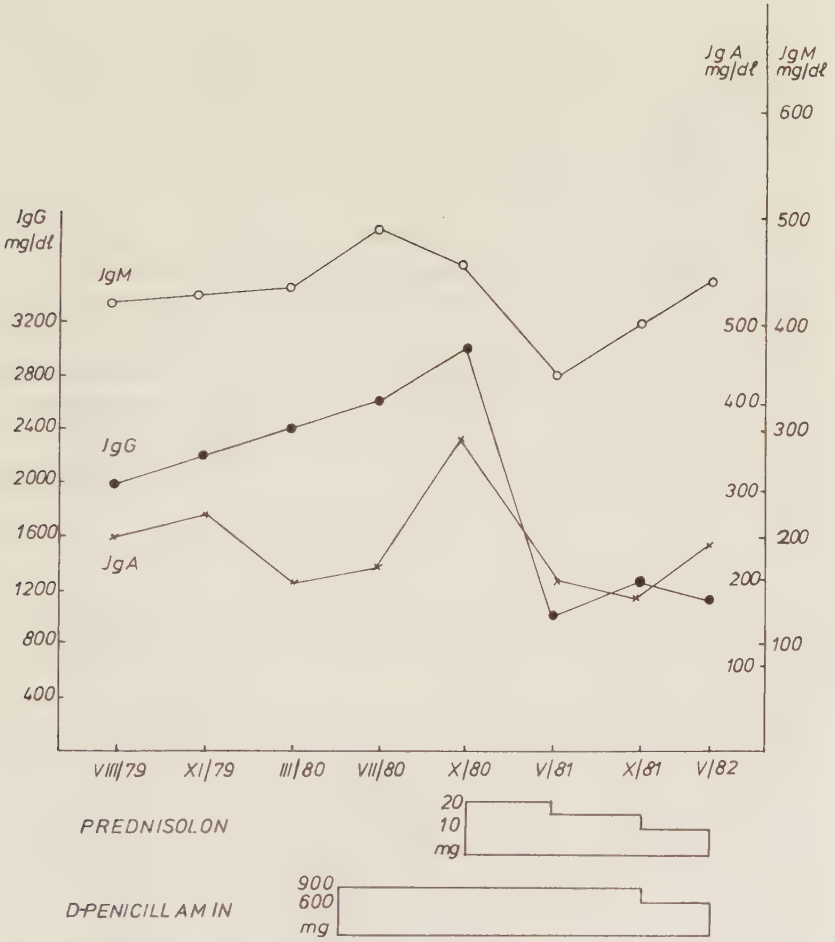


Abb. 20 Immunglobuline im Verlauf einer Mischform zwischen einer CAH und einer PBC und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.
Pat. S.A. ♂ geb. 26.02.1926.

12. Die Rolle der immunsuppressiven Therapie.

Von den 22 Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II wurden 14 Patienten immunsuppressiv mit Kortikosteroiden (Prednisolon) allein oder in Kombination mit Azathioprin behandelt. Die Dosierung von Prednisolon schwankte zwischen 60 mg und 5 mg, die von Azathioprin zwischen 50 und 150 mg pro Tag. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 3,5 Jahre, im einzelnen zwischen 4 Monaten und 8 Jahren. Zwei Patienten wurden zusätzlich mit D-Penicillamin, ein Patient ausschließlich mit D-Penicillamin behandelt. Die Dosierung lag zwischen 600 und 900 mg. Hier lag die durchschnittliche Behandlungsdauer bei 1,5 Jahren und im einzelnen zwischen 8 Monaten und 3 Jahren.

a. Einfluß auf die serologischen Befunde.

Die immunsuppressive Therapie hat einen günstigen Einfluß auf Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA) und auf Antikörper gegen Kerne (ANA).
13 der 14 Patienten, die immunsuppressiv behandelt worden sind, zeigten vor der Therapie Antikörper gegen glatte Muskulatur in der Immunfluoreszenz. Unter der Therapie waren nur noch die Seren von 2 Patienten positiv, 3 waren schwach positiv und bei 8 Patienten waren keine Antikörper gegen glatte Muskulatur mehr nachweisbar. Dies bedeutet ein Rückgang der SMA-Titer bei 84,6% der behandelten Patienten. 3 der 14 behandlten Patienten zeigten auch niedertitrig Antikörper gegen Kerne. Unter der Therapie war nur noch ein Patient schwach ANA-positiv.
Ein Rückgang der Antikörpertiter war auch bei den Antikörpern gegen Mischform-Antigen II zu verzeichnen. Nach einer immunsuppressiven Therapie läßt sich dieser Antikörper nicht mehr nachweisen.

Kein Einfluß der immunsuppressiven Therapie war bei den antimitochondrialen Antikörpern (AMA) in der Immunfluoreszenz zu erkennen. Sie konnten bei allen Patienten auch nach der Therapie in der gleichen Titerstärke gefunden werden. Auch das ATPase-assoziierte Antigen (anti-M2) zeigte keinen Rückgang in der Titerhöhe unter der immunsuppressiven Therapie.

Parameter	vor der Therapie	unter der Therapie
	Anzahl der Patienten	
AMA nachweisbar bei	14	14
positiv	14	14
schwach positiv	0	0
SMA nachweisbar bei	13	5
positiv	13	2
schwach positiv	0	3
ANA nachweisbar bei	3	1
positiv	0	0
schwach positiv	3	1
Mischform-Antigen II	nachweisbar	nicht mehr nachweisbar
ATPase-assoziiertes Antigen	keine Veränderung in der Titerstärke	

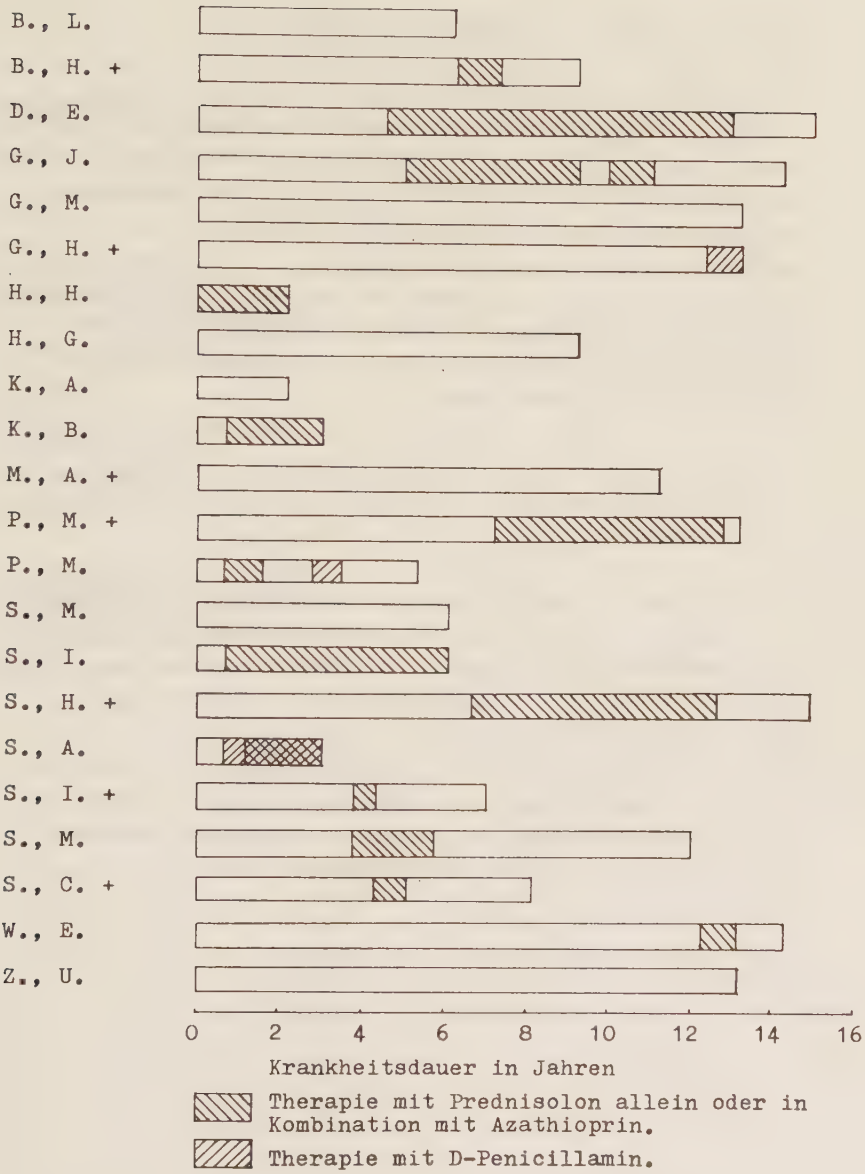
Tab. VII Einfluß der immunsuppressiven Therapie auf serologische Parameter bei 14 behandelten Patienten.

b. Einfluß auf die biochemischen Befunde.

Unter einer immunsuppressiven Therapie kommt es bei folgenden Parametern zu einem Rückgang der erhöhten Werte: Blutsenkungsgeschwindigkeit, alkalische Phosphatase, Transaminasen (GOT), gamma-Globuline, Immunglobuline vom IgG- und vom IgA-Typ.
Nicht beeinflußt werden die Immunglobuline vom IgM-Typ.
Tab. VIII zeigt, daß die Werte für das Bilirubin auch unter einer immunsuppressiven Therapie weiter ansteigen. Der einzige Parameter, der unter einer immunsuppressiven Therapie auf Normalwerte zurückgeht, sind die Immunglobuline vom IgG-Typ.

Parameter	vor der Therapie		unter der Therapie		Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	
BSG (1. Stunde)	62,7	31,8	38,4	22,3 mm n. W.	$p < 0,05$
Alkalische Phosphatase	1332,3	519,3	557,3	276,3 U/l	$p < 0,001$
GOT	72,0	40,1	30,5	13,6 U/l	$p < 0,01$
gamma-Globuline	30,2	6,5	25,1	3,8 rel%	$p < 0,001$
IgM	692,4	477,6	683,1	320,8 mg/dl	$p > 0,05$
IgG	2194,3	635,1	1721,8	424,8 mg/dl	$p < 0,01$
IgA	222,8	76,8	160,1	79,7 mg/dl	$p < 0,05$
Bilirubin	1,23	0,4	2,12	1,22 mg%	$p < 0,05$

Tab. VIII Einfluß der immunsuppressiven Therapie auf biochemische Parameter bei 14 behandelten Patienten.
$\bar{x}$ = Mittelwert, s = Standardabweichung.



Tab. IX Dauer der Therapie bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II.

c. Einfluß auf die histologischen Befunde.

Eine immunsuppressive Therapie kann das Fortschreiten der entzündlichen Lebererkrankung nicht verhindern. Während die Infiltration von Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen im Parenchym zurückgeht, schreitet die Zerstörung der kleinen Gallengänge weiter und tritt dann dem Untersucher deutlicher vor Augen.
Nur selten scheint es zu einer Abnahme der destruierenden Gallengangsveränderungen zu kommen. Sicherlich ist der fokale Charakter dieser chronischen Lebererkrankung für diese Beobachtung verantwortlich.

d. Einfluß der immunsuppressiven Therapie auf die Lebenserwartung.

In Tab. X ist die Anzahl der 22 Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II, die einen bestimmten Zeitraum von Jahren überlebt hat, dargestellt. Gleichzeitig wird unterschieden, ob der Patient eine immunsuppressive Therapie erhalten hat oder nicht. Dazu ist jeweils die durchschnittliche Überlebenszeit der Gruppe angegeben.
Bei dieser Untersuchung zeigt sich, daß durch eine immunsuppressive Therapie die Überlebenszeit verlängert wird.

	Anzahl Patienten	durchschnittliche Überlebenszeit in Jahren
Überlebenszeit von 6 oder mehr Jahren		
immunsuppressiv behandelt	9	10,8
nicht behandelt	8	10,4
Überlebenszeit von 8 oder mehr Jahren		
immunsuppressiv behandelt	6	13,0
nicht behandelt	6	11,8
Überlebenszeit von 10 oder mehr Jahren		
immunsuppressiv behandelt	5	13,8
nicht behandelt	5	12,4
Überlebenszeit der bisher verstorbenen Patienten		
immunsuppressiv behandelt	4	11,0
nicht behandelt	3	10,6

Tab. X Einfluß der immunsuppressiven Therapie auf die Lebenserwartung.

13. Differentialdiagnostische Untersuchungen: Abgrenzung der Mischform von der klassischen primär biliären Zirrhose.

a. Biochemische Befunde.

Für diese Untersuchung wurden die klinischen und serologischen Daten von 103 Patienten mit primär biliärer Zirrhose ausgewertet, wobei sich 76 Patienten im Frühstadium und 27 Patienten im Spätstadium befanden.
Bei allen Patienten lag ein histologischer Befund vor.
Die histologische Beurteilung wurde von Prof. Klöppel, Hamburg vorgenommen. Die Zusammenstellung der klinischen Befunde erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Kirchhof, DRK-Krankenhaus Hamburg. Alle serologischen Untersuchungen wurden im Immunpathologischen Labor der Universität Tübingen (Prof. Dr. P.A. Berg) durchgeführt (22).

Neben diesem Patientenkollektiv standen klinische Befunde über weitere 106 Patienten mit primär biliärer Zirrhose zur Verfügung. Auch hier wurde die histologische Beurteilung vorwiegend von Prof. Klöppel vorgenommen.
Von diesen 106 Patienten befanden sich 69 im Früh- und 37 Patienten im Spätstadium der primär biliären Zirrhose, wobei die histologischen Stadien I und II dem Früh- und die Stadien III und IV dem Spätstadium zugerechnet wurden.
Im Stadium I waren 25 Patienten.
Da die Frühphase der Erkrankung (vor allem Stadium I) für die Differentialdiagnose eine große Rolle spielt, sollen die Befunde im Stadium I der primär biliären Zirrhose besonders hervorgehoben werden.

1. Aktivität der alkalischen Phosphatase bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II und bei Patienten mit klassischer PBC.

Bei Patienten mit Mischform liegen im Spätstadium signifikant niedrigere Durchschnittswerte für die alkalische Phosphatase vor als im Frühstadium ($p < 0,01$). Sie sind auch signifikant niedriger als im Spätstadium der PBC ($p < 0,01$). Bei der klassischen PBC liegen im Spätstadium signifikant höhere Mittelwerte für die alkalische Phosphatase vor als im Frühstadium ($p < 0,01$). Die alkalische Phosphatase ist im Frühstadium der PBC signifikant niedriger als bei der Mischform ($p < 0,01$).
Häufiger ist die alkalische Phosphatase bei Patienten mit Mischform im Frühstadium erhöht als im Spätstadium ($p < 0,05$), dagegen ist bei der klassischen PBC die alkalische Phosphatase im Spätstadium signifikant häufiger erhöht als im Frühstadium ($p < 0,05$).
Signifikant häufiger ist die alkalische Phosphatase im Spätstadium bei der PBC gegenüber der Mischform erhöht ($p < 0,01$).

Durchschnittswerte der alkalischen Phosphatase bei Patienten mit: (n = Anzahl der Patienten)

	Frühstadium		Spätstadium		
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	
Mischform (n = 22)	993,5	549,6	534,5	409,6	U/l
PBC (n = 106)	649,5	513,5	952,6	561,0	U/l

Untersucht man, bei wieviel Patienten die alkalische Phosphatase im Früh- und im Spätstadium erhöht ist, so kommt man zu folgendem Ergebnis:

Alkalische Phosphatase erhöht bei Patienten mit

	Frühstadium	Spätstadium
Mischform (n = 22)	100,0%	81,2%
PBC (n = 106)	88,7%	100,0%
PBC (n = 103)	93,4%	100,0% (22)

Beschränkt man sich auf das Stadium I, so lassen sich noch deutlichere Unterschiede finden.

Alkalische Phosphatase erhöht bei Patienten mit

	Stadium I
PBC (n = 25)	84,0%
PBC (n = 57)	91,2% (22)

Der Durchschnittswert für die alkalische Phosphatase bei den 25 Patienten mit PBC im Stadium I liegt niedriger, als wenn man das Frühstadium (also Stadium I und II insgesamt) betrachtet, nämlich bei 392,4 U/l mit Einzelwerten zwischen 112 U/l und 938 U/l (Standardabweichung: 201,3 U/l).

2. Bilirubinwerte bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II und bei Patienten mit klassischer PBC.

Sowohl bei der PBC als auch bei der Mischform liegen im Spätstadium signifikant höhere Durchschnittswerte für das Bilirubin vor als im Frühstadium (Mischform: $p < 0,01$, PBC: $p < 0,001$). Während im Frühstadium der Durchschnittswert für das Bilirubin noch im Normbereich liegt, ist er bei der Mischform leicht erhöht. (Der Unterschied ist aber statistisch nicht signifikant, $p > 0,05$).
Sowohl bei der Mischform als auch bei der PBC liegt im Spätstadium signifikant häufiger eine Bilirubinerhöhung vor als im Frühstadium. (Mischform: $p < 0,02$, PBC: $p < 0,001$)

Durchschnittswerte des Bilirubins bei Patienten mit:

	Frühstadium		Spätstadium		
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	
Mischform (n = 22)	1,28	0,98	4,12	4,03	mg%
PBC (n = 106)	0,98	0,94	5,24	4,60	mg%

Bilirubin erhöht bei Patienten mit

	Frühstadium	Spätstadium	
Mischform (n = 22)	33,3%	75,0%	
PBC (n = 106)	18,8%	72,9%	
PBC (n = 103)	17,1%	77,7%	(22)

Beschränkt man sich nur auf das Stadium I der PBC, so ist die Häufigkeit der Bilirubinerhöhung noch niedriger und auch der Durchschnittswert liegt niedriger, als wenn man Stadium I und II insgesamt betrachtet.

Bilirubin erhöht bei Patienten mit

	Stadium I	
PBC (n = 25)	8%	
PBC (n = 57)	9%	(22)

Der Durchschnittswert für das Bilirubin bei den 25 Patienten mit PBC im Stadium I liegt bei 0,86 mg%. Die Einzelwerte reichen von 0,4 mg% bis 5,6 mg% (Standardabweichung: 1,04 mg%).

3. Aktivität der Transaminasen (GOT) bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II und bei Patienten mit klassischer PBC.

Signifikante Unterschiede bei den Durchschnittswerten für die Transaminasen bestehen bei der PBC zwischen Früh- und

Spätstadium ($p < 0,01$) und zwischen dem Frühstadium der Mischform und dem Frühstadium der PBC ($p < 0,01$).
Bei der PBC sind im Spätstadium die Transaminasen häufiger erhöht als im Frühstadium ($p < 0,001$). Im Frühstadium sind die Transaminasen bei der Mischform häufiger erhöht als bei der klassischen PBC ($p < 0,002$).

Durchschnittswerte der Transaminasen (GOT) bei Patienten mit:

	Frühstadium		Spätstadium	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Mischform (n = 22)	51,0	22,9	44,6	26,7 U/l
PBC (n = 106)	35,3	19,8	49,8	27,7 U/l

Transaminasen (GOT) erhöht bei Patienten mit

	Frühstadium	Spätstadium
Mischform (n = 22)	100,0%	87,5%
PBC (n = 106)	63,7%	97,2%
PBC (n = 103)	53,9%	100,0% (22)

Transaminasen (GOT) erhöht bei Patienten mit

	Stadium I
PBC (n = 25)	32,0%
PBC (n = 57)	50,8% (22)

Der Durchschnittswert für die Aktivität der Transaminasen (GOT) bei den 25 Patienten mit PBC im Stadium I liegt bei 17,2 U/l, die Einzelwerte reichen von 6 U/l bis 31 U/l (Standardabweichung: 4,0 U/l).

4. Cholesterinwerte bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II und bei Patienten mit klassischer PBC.

Bei der PBC liegt der Durchschnittswert für das Serumcholesterin im Spätstadium signifikant höher als im

Frühstadium ($p < 0,05$).
Im Frühstadium und im Spätstadium ist bei der klassischen PBC häufiger das Serumcholesterin erhöht als bei der Mischform (Frühstadium: $p < 0,001$, Spätstadium: $p < 0,05$).

Durchschnittswerte für das Serumcholesterin bei Patienten mit:

	Frühstadium		Spätstadium	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Mischform (n = 22)	262,8	75,0	298,5	204,2 mg%
PBC (n = 106)	297,2	104,0	347,0	156,1 mg%

Serumcholesterin erhöht bei Patienten mit

	Frühstadium	Spätstadium
Mischform (n = 22)	29,4%	46,1%
PBC (n = 106)	68,1%	78,3%

Serumcholesterin erhöht bei Patienten mit

	Stadium I
PBC (n = 25)	36,0%

Der Durchschnittswert für das Serumcholesterin bei den 25 Patienten mit PBC im Stadium I liegt bei 256,2 mg%, die Einzelwerte liegen zwischen 189 mg% und 388 mg% (Standardabweichung: 45,9 mg%).

5. Gamma-Globuline bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II und bei Patienten mit klassischer PBC.

Sowohl im Früh- als auch im Spätstadium liegt der Durchschnittswert für die gamma-Globuline bei Patienten mit Mischform signifikant höher als bei Patienten mit klassischer PBC (Frühstadium: $p < 0,002$, Spätstadium: $p < 0,05$).

Durchschnittswerte für die gamma-Globuline bei Patienten mit

	Frühstadium		Spätstadium	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Mischform (n = 22)	29,4	9,3	28,5	9,8 rel%
PBC (n = 106)	23,8	5,9	24,4	7,2 rel%

Gamma-Globuline erhöht bei Patienten mit

	Frühstadium	Spätstadium
Mischform (n = 22)	85,7%	81,2%
PBC (n = 106)	72,4%	78,3%

Gamma-Globuline erhöht bei Patienten mit

	Stadium I
PBC (n = 25)	58,6%

Der Durchschnittswert für die gamma-Globuline bei den 25 Patienten im Stadium I der PBC liegt bei 22,8 rel%, die Einzelwerte liegen zwischen 15,2 rel% und 29,1 rel% (Standardabweichung: 6,2 rel%).

6. Immunglobuline vom IgM-Typ bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II und bei Patienten mit klassischer PBC.

Bei den IgM-Immunglobulinen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Mischform und Patienten mit klassischer PBC gefunden werden ($p > 0,05$).

Durchschnittswerte für die IgM-Immunglobuline bei Patienten mit

	Frühstadium		Spätstadium	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Mischform (n = 22)	526,3	269,1	676,2	892,5 mg/dl
PBC (n = 106)	491,8	195,1	463,4	216,8 mg/dl

Immunglobuline vom IgM-Typ erhöht bei Patienten mit

	Frühstadium	Spätstadium
Mischform (n = 22)	88,8%	84,6%
PBC (n = 106)	92,7%	86,4%
PBC (n = 103)	82,9%	81,5% (22)

Immunglobuline vom IgM-Typ erhöht bei Patienten mit

	Stadium I
PBC (n = 25)	88,4%
PBC (n = 57)	84,2% (22)

Der Durchschnittswert für die IgM-Immunglobuline bei den 25 Patienten mit PBC im Stadium I beträgt 478,5 mg/dl, die Einzelwerte liegen zwischen 175 mg/dl und 1710 mg/dl (Standardabweichung: 337,2 mg/dl).

7. Immunglobuline vom IgG-Typ bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II und bei Patienten mit klassischer PBC.

Die Durchschnittswerte für die IgG-Immunglobuline liegen sowohl im Früh- als auch im Spätstadium bei der Mischform signifikant höher als bei der klassischen PBC.
(Frühstadium: $p < 0{,}001$, Spätstadium: $p < 0{,}05$)
Die Anzahl der Patienten mit erhöhtem IgG ist ebenfalls bei Patienten mit Mischform signifikant größer als bei Patienten mit klassischer PBC.
(Frühstadium: $p < 0{,}001$, Spätstadium: $p < 0{,}002$)

Durchschnittswerte für die IgG-Immunglobuline bei Patienten mit

	Frühstadium		Spätstadium		
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	
Mischform (n = 22)	2064,2	680,1	1966,6	603,4	mg/dl
PBC (n = 106)	1547,3	482,1	1559,8	493,5	mg/dl

Immunglobuline vom IgG-Typ erhöht bei Patienten mit

	Frühstadium	Spätstadium
Mischform (n = 22)	72,2%	61,5%
PBC (n = 106)	13,0%	8,1%

Immunglobuline vom IgG-Typ erhöht bei Patienten mit

	Stadium I
PBC (n = 25)	12,0%

Der Durchschnittswert für die IgG-Immunglobuline bei den 25 Patienten mit PBC im Stadium I beträgt 1573,9 mg/dl, die Einzelwerte liegen zwischen 1220 mg/dl und 3280 md/dl (Standardabweichung: 502,1 mg/dl).

8. Immunglobuline vom IgA-Typ bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II und bei Patienten mit klassischer PBC.

Bei der Mischform findet man im Spätstadium signifikant häufiger eine Erhöhung der IgA-Immunglobuline als bei Patienten mit klassischer PBC ($p < 0,05$).

Durchschnittswerte für die IgA-Immunglobuline bei Patienten mit

	Frühstadium		Spätstadium	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Mischform (n = 22)	233,2	98,6	265,5	191,7 mg/dl
PBC (n = 106)	223,2	77,3	219,3	84,2 mg/dl

Immunglobuline vom IgA-Typ erhöht bei Patienten mit

	Frühstadium	Spätstadium
Mischform (n = 22)	22,2%	30,7%
PBC (n = 106)	10,1%	8,1%

Immunglobuline vom IgA-Typ erhöht bei Patienten mit	Stadium I
PBC (n = 25)	6,3%

Der Durchschnittswert für die IgA-Immunglobuline bei den 25 Patienten mit PBC im Stadium I beträgt 210,3 mg/dl, die Einzelwerte liegen zwischen 98 mg/dl und 512 mg/dl (Standardabweichung: 78,2 mg/dl).

b. Serologische Befunde.

Bei dieser Untersuchung wurden die Ergebnisse der 22 Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II den serologischen Befunden von 94 Patienten mit klassischer primär biliärer Zirrhose gegenübergestellt. Diese Ergebnisse stammen aus der Dissertation von Frl. Reinhild Klein, Tübingen. Angaben über die Häufigkeit des PBC-Antigens II wurden (34) entnommen.
Ergebnisse der Immunfluoreszenz bei den im vorigen Abschnitt aufgeführten 106 Patienten mit klassischer primär biliärer Zirrhose wurden zum Vergleich ebenfalls mit angegeben.

Wie aus Tab. XI zu entnehmen ist,sind bei der Mischform fast alle Antikörper häufiger anzutreffen als bei der klassischen primär biliären Zirrhose. Signifikante Unterschiede im Antikörpermuster zwischen Patienten mit Mischform und klassischer primär biliärer Zirrhose findet man beim Nachweis der Herz-ATPase in der KBR, beim Nachweis der Herz-ATPase-IgM im FIAX, bei den Antikörpern gegen glatte Muskulatur (Antiaktin-IgG) und bei den Herz-SMPs-IgG, die mit Nagarse behandelt worden sind.
Ein signifikanter Unterschied besteht auch beim Nachweis des PBC-Antigens II.

Nachweis von	Misch-form II (n = 22)	PBC (n = 94)	PBC (n = 106)	Irrtums-wahrschein-lichkeit
Mischform-Antigen II	100,0%	0%	0%	-
Mischform-Antigen I	13,6%	0%	0%	-
Herz-ATPase (KBR)	95,5%	65,9%	-	$p < 0,01$
Herz-ATPase-IgG (FIAX)	95,5%	88,3%	-	$p > 0,05$
Herz-ATpase-IgM (FIAX)	72,7%	41,4%	-	$p < 0,01$
PBC-Antigen II	95,5%	42,4%	-	$p < 0,001$
AMA (IFL)	95,5%	88,3%	90,1%	$p > 0,05$
ANA (IFL)	13,6%	12,7%	7,5%	$p > 0,05$
SMA (IFL)	72,7%	35,1%	38,6%	$p < 0,02$
Antiaktin-IgG	72,7%	34,0%	-	$p < 0,02$
Antiaktin-IgM	13,6%	26,6%	-	$p > 0,05$
Herz-SMPs-IgG	100,0%	96,8%	-	$p > 0,05$
Herz-SMPs-IgM	95,5%	87,2%	-	$p > 0,05$
Herz-SMPs-IgG, behandelt mit Nagarse	22,7%	6,4%	-	$p < 0,02$
Herz-SMPs-IgM, behandelt mit Nagarse	4,5%	6,4%	-	$p > 0,05$
Leber-SMPs-IgG	54,5%	51,1%	-	$p > 0,05$
Leber-SMPs-IgM	36,3%	54,3%	-	$p > 0,05$
Leber-SMPs-IgG, behandelt mit Nagarse	45,5%	33,0%	-	$p > 0,05$
Leber-SMPs-IgM, behandelt mit Nagarse	27,3%	36,1%	-	$p > 0,05$

Tab. XI Unterschiedliche Antikörpermuster bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II und bei Patienten mit klassischer PBC.

c. Histologische Befunde.

Bei der Mischform sind hepatitische Zeichen, wie eine periportale Infiltration von Plasmazellen, Lymphozyten, Makrophagen und eosinophilen Granulozyten, Piecemeal- und Brückennekrosen deutlicher ausgeprägt als bei der klassischen primär biliären Zirrhose, bei der eine Beteiligung der Periportalfelder im Stadium II vorkommen kann.
Auch die Entwicklung einer periportalen Fibrose ist bei Patienten mit Mischform stärker als bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose.
Eine segmentale Destruktion kleiner interlobulärer Gallengänge ist für beide Erkrankungen typisch, ebenfalls die duktuläre Proliferation von Gallengängen.
Das Auftreten von Granulomen neben typischen Zeichen der chronisch aktiven Hepatitis ist für die Diagnose einer Mischform hilfreich.
Bei der Zirrhoseform unterscheiden sich beide Erkrankungen darin, daß die postnekrotische Leberzirrhose mit unregelmäßiger grob- bis mittelknotiger Beschaffenheit bei der Mischform überwiegt, während bei der primär biliären Zirrhose eher ein feinknotiger Umbau anzutreffen ist.

d. Klinische Befunde.

Den klinischen Befunden bei Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II wurden Angaben von 67 Patienten mit klassischer primär biliärer Zirrhose gegenübergestellt. Die Zusammenstellung der klinischen Daten bei Patienten mit PBC erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Kirchhof, DRK-Krankenhaus Hamburg, und wurde (22) entnommen.

Symptome	Mischform		PBC	
	Frühstadium (n = 21)	Spätstadium (n = 14)	Frühstadium (n = 41)	Spätstad (n = 26)
Ikterus	38,1%	64,2%	7,3%	92,3%
Pruritus	47,6%	42,8%	29,3%	61,5%
Abgeschlagenheit	71,4%	78,6%	41,4%	15,4%
Oberbauchbeschwerden	30,0%	21,4%	19,5%	23,0%
Hepatomegalie	90,4%	92,8%	56,1%	76,9%
Leberhautzeichen	23,8%	85,7%	14,6%	84,6%
Xanthome, Xanthelasmen	0%	7,1%	2,4%	38,4%
Arthralgien	19,0%	14,2%	17,0%	19,2%
Sicca-Syndrom	0%	0%	9,7%	7,7%
Beschwerdefreiheit	28,5%	7,1%	26,8%	7,7%

Tab. XII Klinische Symptome bei 22 Patienten mit Mischform und Nachweis von Antikörpern gegen Mischform-Antigen II und bei 67 Patienten mit klassischer primär biliärer Zirrhose.

Sowohl bei der Mischform als auch bei der PBC ist im Spätstadium ein Ikterus signifikant häufiger als im Frühstadium der Erkrankung (Mischform: $p < 0,05$, PBC: $p < 0,001$).
Im Frühstadium ist bei der Mischform ein Ikterus häufiger als bei der PBC ($p < 0,001$), dagegen tritt bei der PBC im Spätstadium ein Ikterus signifikant häufiger auf als bei der Mischform im Spätstadium ($p < 0,05$).
Patienten mit PBC geben einen Pruritus im Spätstadium häufiger an als im Frühstadium der Erkrankung ($p < 0,05$).
Abgeschlagenheit ist ein Symptom, das bei der PBC im Frühstadium signifikant häufiger ist als im Spätstadium der Erkrankung ($p < 0,05$). Sowohl im Früh- als auch im Spätstadium findet man eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei der Mischform häufiger als bei der PBC (Frühstadium: $p < 0,05$, Spätstadium: $p < 0,001$).
Keine signifikanten Unterschiede bestehen bei der Angabe von Oberbauchbeschwerden zwischen Patienten mit Mischform und klassischer PBC ($p > 0,05$).
Eine Hepatomegalie wird im Frühstadium bei der Mischform signifikant häufiger gefunden als bei der klassischen PBC ($p < 0,01$).
Leberhautzeichen sind sowohl bei der Mischform als auch bei der PBC im Spätstadium signifikant häufiger als im Frühstadium (Mischform: $p < 0,002$, PBC: $p < 0,001$).
Xanthome der Haut werden im Spätstadium der PBC signifikant häufiger gefunden als im Frühstadium ($p < 0,001$).
Im Spätstadium treten bei der klassischen PBC Xanthome signifikant häufiger auf als bei der Mischform ($p < 0,05$).
Arthralgien kommen bei beiden Erkrankungen mit etwa gleicher Häufigkeit vor, ein Sicca-Syndrom wird nur bei Patienten mit PBC gefunden.
Die Anzahl der beschwerdefreien Patienten nimmt sowohl bei der Mischform als auch bei der PBC zum Spätstadium der Erkrankung hin ab.

Diskussion

Schon 1965 haben Walker et al. (65) und 1967 Paronetto et al. (44) gezeigt, daß nicht nur in Seren von Patienten mit primär biliärer Zirrhose, sondern auch im Serum von Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis und kryptogener Leberzirrhose in 20% antimitochondtiale Antikörper vorkommen, während die Häufigkeit von AMA in der normalen Population ungefähr 0,4% beträgt. Eine höhere Frequenz mit 3-5% wird bei Autoimmunerkrankungen wie Thyreoiditis, perniziöser Anämie, Myasthenia gravis und bei autoimmunhämolytischen Anämien gefunden (17). Bei 90% aller Patienten mit primär biliärer Zirrhose werden in der IFL antimitochondriale Antikörper gefunden, doch können bei Verwendung unverdünnter Seren AMA bis zu 98% der Fälle nachgewiesen werden (41). Schultheiß und Klingenberg gelang es aufgrund von Absorptionsstudien nachzuweisen, daß das Nukleotid-Carrier-System ein spezifisches Antigen bei Patienten mit AMA darstellt (56). Nach einer orthotopen Lebertransplantation fallen die Titer antimitochondrialer Antikörper zunächst ab und lassen sich nicht mehr nachweisen. Nach 4-6 Wochen kommt es aber dann wieder zu einem stetigen Anstieg, und nicht selten liegen dann die Titer antimitochondrialer Antikörper höher als vor der Transplantation (42, 61). Ungefähr 10% aller Patienten mit cholestatisch verlaufender chronischer Lebererkrankung erfüllen histologisch sowohl die Kriterien der PBC als auch der CAH und werden deshalb als Mischform bezeichnet. Bei der Mischform können zwei Antikörpertypen unterschieden werden, wobei diese jeder für sich allein oder beide gleichzeitig vorkommen können. (Mischform-Antigen I = M4 = outer membrane und Mischform-Antigen II)
Es ist wichtig zu wisswn, daß auch bei der Mischform das ATPase-assoziierte Antigen und das PBC-Antigen II gleichzeitig nachweisbar sind (Abb. 21).

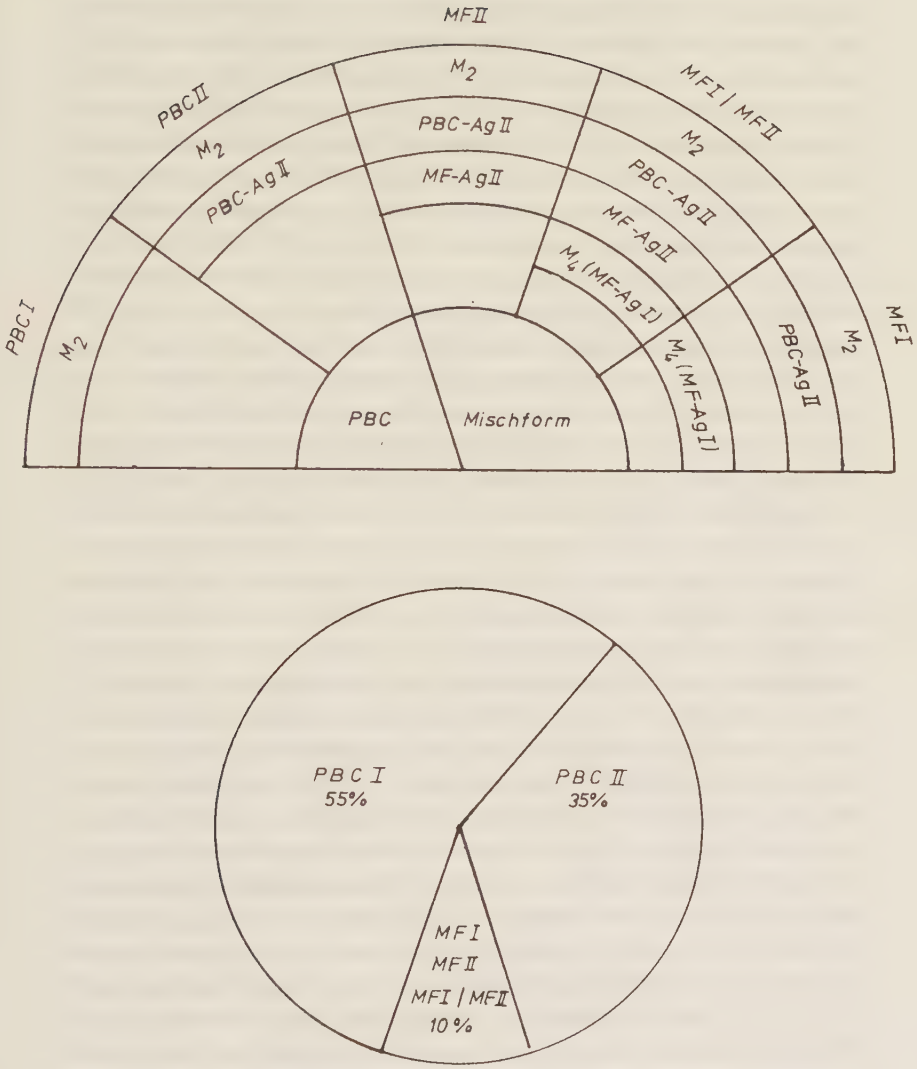


Abb. 21 Subgruppen der primär biliären Zirrhose und deren Häufigkeit.

In Seren von 550 Patienten mit cholestatisch verlaufender chronischer Lebererkrankung und Nachweis von AMA, die in den letzten 10 Jahren im Immunpathologischen Labor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen (Prof. Dr. P.A. Berg) untersucht werden konnten, wurden bei 22 Patienten Antikörper gegen das Mischform-Antigen II entdeckt (= 4%). Davon hatten 3 Patienten gleichzeitig auch Antikörper gegen das Mischform-Antigen I (= 13,7%, 0,54% aller cholestatischer Lebererkrankungen mit AMA).
19 der 22 Patienten waren weiblichen Geschlechts (= 86,4%), das Durchschnittsalter betrug 47,2 Jahre.
Vergleicht man die Häufigkeit der einzelnen Antikörper, so fällt auf, daß bei der Mischform alle Antikörper mit höherer Frequenz und in höheren Titerstärken auftreten als bei der klassischen PBC. Am deutlichsten wird dieser Befund, wenn man Antikörper gegen das ATPase-assoziierte Antigen im FIAX und in der KBR untersucht. Man muß annehmen, daß bei der klassischen PBC dieser Antikörper in geringerer Stärke vorkommt, denn erst im sehr sensible FIAX wird bei beiden Erkrankungen eine ähnlich hohe Frequenz gefunden. Diese Beobachtung spricht dafür, daß bei der Mischform die Immunregulation noch stärker gestört sein muß als bei der PBC.
Bei der Mischform sind Antikörper gegen glatte Muskulatur etwa doppelt so häufig wie bei der klassischen PBC. Sie sind gegen Aktin gerichtet und vom IgG- und IgM-Typ. Das Vorkommen von Antiaktin-Antikörpern, vor allem vom IgG-Typ, kann als empfindlicher diagnostischer Parameter für das Vorliegen eines entzündlichen Prozesses am Leberparenchym betrachtet werden (68). Das Auftreten von SMA weist auf einen Immunprozeß hin, der sich gegen Antigene der Leberzellmembran richtet, mit denen Aktin assoziiert sein kann, und in dessen Verlauf es zu einem Toleranzverlust gegen dieses Antigen kommt (21, 33).
Antikörper gegen das Mischform-Antigen II treten in der Regel erst im Verlauf der Erkrankung auf.

Bei den meisten Patienten (19 von 22) liegt zu diesem Zeitpunkt bereits eine periportale Beteiligung der entzündlichen Infiltrationen vor, das heißt, der histologische Befund entspricht einer bereits fortgeschrittenen PBC, mindestens im Stadium II, und / oder einer CAH bzw. postnekrotischen Leberzirrhose. Eine immunsuppressive Therapie mit Prednisolon allein oder in Kombination mit Azathioprin führt dazu, daß allmählich die Antikörper-Titer abfallen. Schließlich sind keine Antikörper gegen das Mischform-Antigen II mehr nachweisbar. Gleichzeitig kommt es auch zu einem Rückgang von Antikörpern gegen glatte Muskulatur. Diese Befunde korrelieren mit der Abnahme der entzündlichen Infiltrate aus Plasmazellen, Lymphozyten und Makrophagen im Leberparenchym. AMA in der IFL und anti-M2-Antikörper im FIAX werden durch eine immunsuppressive Therapie nicht beeinflußt - sie bleiben weiterhin in etwa gleicher Titerstärke nachweisbar. Antikörper gegen das PBC-Antigen II traten bei 21 Patienten auf (95,5%).

Bei den biochemischen Parametern stellt eine erhöhte alkalische Phosphatase auch bei der Mischform ein Leitbefund dar. Es hat sich aber gezeigt, daß die alkalische Phosphatase bei der Mischform im Frühstadium durchschnittlich stärker erhöht ist als bei der PBC, dann aber vor allem unter dem Einfluß einer immunsuppressiven Therapie im weiteren Verlauf wieder absinkt, während bei der klassischen PBC die alkalische Phosphatase zum Spätstadium hin ansteigt. Man muß annehmen, daß die Parenchymschädigung bei der Mischform die Cholestase, welche die Gallengangszerstörung hervorruft, noch weiter verstärkt, ein Rückgang der Parenchymbeteiligung unter einer immunsuppressiven Therapie jedoch auch zu einem Abfall der alkalischen Phosphatase führt. Im Frühstadium liegt bei der Mischform immer eine erhöhte alkalische Phosphatase vor, während sie bei der klassischen PBC noch normal sein kann. Sowohl bei der Mischform als auch bei der PBC steigen die Bilirubinwerte im Spätstadium an.

Im Frühstadium ist aber bei der Mischform das Bilirubin häufiger erhöht als bei der klassischen PBC. Die Transaminasen sind bei der PBC im Stadium I häufig noch normal, bei der Mischform findet man dagegen im Frühstadium immer erhöhte Transaminasen, die aber unter einer immunsuppressiven Therapie deutlich zurückgehen und z. T. Normalwerte erreichen. Eine Erhöhung des Serumcholesterins ist ein typischer Befund der PBC und kommt bei der Mischform seltener vor. Xanthome der Haut sind deshalb auch für das Spätstadium der PBC charakteristisch. Alle drei Immunglobulinklassen können bei der Mischform erhöht sein. Dies zeigt sich auch in einer stärkeren Erhöhung der gamma-Globuline gegenüber der klassischen PBC. Bei den IgM-Immunglobulinen können keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Mischform und PBC gefunden werden. Eine immunsuppressive Therapie scheint diese Immunglobulin-Klasse nicht zu beeinflussen. Die Immunglobuline vom IgG-Typ sind zusätzlich bei etwa 3/4 aller Patienten mit Mischform erhöht. Eine immunsuppressive Therapie führt zu einem Rückgang auf Normalwerte. Eine Erhöhung der Immunglobuline vom IgA-Typ ist bei der Mischform im Spätstadium signifikant häufiger als bei der PBC. Auch sie gehen unter einer immunsuppressiven Therapie zurück.
Bei den klinischen Symptomen zeigt sich, daß ein Ikterus im Frühstadium signifikant häufiger bei der Mischform auftritt als bei der PBC, dagegen ist im Spätstadium der PBC ein Ikterus häufiger als bei der Mischform. Ein Pruritus ist bei der Mischform weniger abhängig vom histologischen Stadium der Erkrankung als bei der PBC, bei der im Spätstadium ein Juckreiz signifikant häufiger vorkommt als im Frühstadium. Abgeschlagenheit und Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit sind bei der Mischform häufiger als bei der PBC, keine signifikanten Unterschiede bestehen bei der Angabe von Oberbauchbeschwerden zwischen beiden Erkrankungen. Eine Hepatomegalie ist im Frühstadium bei der Mischform häufiger als bei der PBC. Leberhautzeichen, die als Begleiterscheinung des zirrhotischen Umbaus der Leber auftreten, sind im Spät-

stadium bei beiden Erkrankungen etwa gleich häufig anzutreffen. Ein Sicca-Syndrom, Hinweis auf ein polyglanduläres Krankheitsbild, findet man bei der Mischform nicht, dagegen sind Arthralgien, wohl eine Folge zirkulierender Immunkomplexe, bei beiden Erkrankungen etwa gleich häufig. Das Auftreten von Immunkomplexen war an kein histologisches Stadium gebunden und eine immunsuppressive Therapie führte zu einem Rückgang dieser Immunkomplexe im Serum. Thomas et al. fanden, daß bei keiner chronischen Lebererkrankung eine größere Aktivierung des Komplementsystems durch Immunkomplexe stattfindet als bei der PBC (63). Er führt diese Beobachtung auf die Größe der Immunkomplexe, die IgM enthalten, zurück (64, 69). Es ist bis jetzt nicht gelungen, ein typisches morphologisches Charakteristikum der Mischform zu finden (30). Eine Kombination der Kriterien der CAH und der PBC stimmen mit der Vorstellung überein, daß der destruierende Prozeß sowohl gegen das Leberparenchym als auch gegen das Gallengangssystem gerichtet ist (16). Demnach gibt es drei mögliche Variationen: Richtet sich die Destruktion hauptsächlich gegen Hepatozyten, dann ensteht das Bild der CAH. Kommt es vor allem zu einer Zerstörung von Gallengängen, so lautet der histologische Befund PBC. Sind beide Systeme, Gallengänge und Hepatozyten, betroffen, so ist die Kombinationsform von PBC und CAH die Folge. Auch bei nichtcholestatisch verlaufender CAH können Läsionen an den Gallengängen vorkommen. Meist sind jedoch nur wenige mittelgroße interlobuläre Gallengänge betroffen, die Basalmembran bleibt intakt und Granulome fehlen (47).
Bei Patienten mit Mischform kommt es zu einer Erosion des periportalen Parenchyms und zu ausgedehnten entzündlichen Bereichen, die das Parenchym durchziehen. Auffällig ist das gleichzeitige Bestehen sogenannter atypischer duktulärer Strukturen (13) mit z. T. noch intakten interlobulären Gallengängen. Ferner findet man im Zirrhosestadium eine morphologische Cholestase nicht so häufig wie bei der PBC im Stadium IV (30).

Im Spätstadium überwiegt die postnekrotische Leberzirrhose. Es hat sich gezeigt, daß in der Frage der morphologischen Differenzierung von klassischer PBC und Mischform die Pathologie allein oft keine eindeutige Zuordnung herbeiführen kann. Erst in Verbindung mit laborchemischen Untersuchungen und vor allem mit serologischen Methoden gelingt eine Unterscheidung von PBC und Mischform, so daß eine intensive Zusammenarbeit auf diesem Gebiet zwischen Pathologen, Klinikern und Immunologen erforderlich ist, um eine exakte Diagnose stellen zu können. Epstein, Thomas und Sherlock haben darauf hingewiesen, daß klinische, immunologische und histologische Ähnlichkeiten zwischen der PBC und der Graft-versus-host-Reaktion nach Knochenmarks-Transplantation bestehen (18). Es besteht die Möglichkeit, daß durch ein infektiöses Agens die Histokompatibilitätsantigene in ihrer Antigenstruktur so verändert werden, daß es zu einer Immunreaktion kommt. Von Hirata et al. wurden Kreuzreaktionen zwischen bakteriellen Lipopolysacchariden und HLA-Antigenen beschrieben (24). Für diese Hypothese würde auch die Tatsache sprechen, daß Ähnlichkeiten zwischen mitochondrialen und bakteriellen Membranen bestehen, und es wäre durchaus denkbar, daß mitochondriale Antikörper durch ein spezifisches Antigen induziert werden (10). Denkbar wäre es auch, daß bei der Mischform infolge einer immunologischen Aktivierung durch verschiedene kreuzreagierende Antigensysteme sowohl Gallengänge als auch Hepatozyten betroffen sind. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß es bei einer Gruppe von Patienten mit PBC infolge einer genetisch determinierten Hyperimmunreaktion auch zu einer Zerstörung von Hepatozyten kommt, wobei es sich primär um eine Immunantwort des Organismus gegenüber Antigenen handelt, die für die PBC verantwortlich sind.(5, 9).

Die Therapie der Mischform unterscheidet sich von der bei der klassischen PBC angewandten Therapie. Es hat sich gezeigt, daß die Komponente der CAH unter einer immunsuppressiven Therapie mit Kortikosteroiden allein oder in Kombination mit Azathioprin zurücktritt.

Dieser Rückgang der entzündlichen Aktivität im Leberparenchym ist begleitet von einem Absinken erhöhter laborchemischer Parameter und zwar der alkalischen Phosphatase, der Transaminasen, der gamma-Globuline und der Immunglobuline vom IgG- und IgA-Typ. Gleichzeitig kommt es auch zu einem Abfall der Antikörpertiter von SMA und ANA. Daß die Komponente der PBC weiter bestehen bleibt, zeigt die unveränderte Erhöhung der IgM-Immunglobuline und die Zunahme des Bilirubins. Eine über längere Zeit durchgeführte Therapie mit Kortikosteroiden birgt die Gefahr in sich, daß die schon bestehende Störung des Knochenstoffwechsels weiter verstärkt wird. Die Folgen sind Osteoporose und Osteomalazie mit zum Teil katastrophalen Skelettzusammenbrüchen (4, 11, 35). Deshalb sollte eine Therapie mit Kortikosteroiden nur im Frühstadium der Erkrankung angewandt werden (60). Zur Beantwortung der Frage, ob eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt, müssen kontrollierte Studien durchgeführt werden. Für die Spätphase ist D-Penicillamin das Mittel der Wahl. Diesem Medikament werden mindestens drei Wirkungen zugeschrieben. Es senkt den Kupferspiegel im Lebergewebe, es unterdrückt die Immunantwort und führt möglicherweise zu einer Verringerung der Fibrosebildung in der Leber (60). Es konnte in kontrollierten Studien gezeigt werden, daß D-Penicillamin die Überlebenszeit von Patienten mit PBC erhöht (19, 20, 26). D-Penicillamin verhindert nicht das Fortschreiten der Lebererkrankung zur Zirrhose. Da gleichzeitig eine sehr hohe Rate von Nebenwirkungen bei diesem Medikament besteht, sollte D-Penicillamin erst im Spätstadium eingesetzt werden. (19).
Die Prognose der Mischform ist schwer zu stellen, denn der Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. Bei den bereits verstorbenen Patienten mit Mischform betrug die durchschnittliche Krankheitsdauer 10 Jahre und 11 Monate, wobei die Krankheitsdauer zwischen 7 und 15 Jahren schwankte. Eine Verkürzung der Überlebenszeit bei Patienten mit Mischform gegenüber Patienten mit klassischer PBC scheint nicht zu bestehen.

Die Mischform stellt somit eine Subgruppe innerhalb der cholestatisch verlaufenden Lebererkrankungen mit Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern dar.

Das Mischform-Antigen II charakterisiert eine Sonderform der primär biliären Zirrhose mit starker Parenchymbeteiligung.

Eine immunsuppressive Therapie im Frühstadium der Erkrankung mit Kortikosteroiden allein oder in Kombination mit Azathioprin führt zu einer Verringerung der entzündlichen Aktivität im Leberparenchym.

Zusammenfassung:

Unter 550 Patienten mit PBC befanden sich 22 Patienten, die außer Antikörpern gegen das ATPase-assoziierte PBC-spezifische Antigen auch Antikörper gegen das Mischform-Antigen II aufwiesen (= 4%). Bei 21 Patienten konnte auch das PBC-Antigen II nachgewiesen werden. 3 Patienten hatten gleichzeitig Antikörper gegen Mischform-Antigen I (M4).
19 der 22 Patienten waren weiblichen Geschlechts (= 86,4%), das Durchschnittsalter betrug 47,2 Jahre. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer von 7 bereits verstorbenen Patienten betrug 10 Jahre und 11 Monate, die der übrigen Patienten 8 Jahre und 3 Monate.
Histologisch zeigte sich die Kombination einer PBC mit einer CAH, wobei durch eine immunsuppressive Therapie die Komponente der CAH zurückging und die chronisch destruierende nichteitrige Cholangitis deutlicher hervortrat. Im Spätstadium liegt überwiegend eine postnekrotische Leberzirrhose vor.
Die alkalische Phosphatase ist bei der Mischform im Frühstadium höher und im Spätstadium niedriger als bei der klassischen PBC. Im Frühstadium findet man bei der Mischform immer eine erhöhte alkalische Phosphatase, während die alkalische Phosphatase bei der PBC noch normal sein kann. Ein erhöhtes Bilirubin findet man im Frühstadium bei der Mischform häufiger als bei der PBC, auch die Transaminasen liegen im Frühstadium bei der Mischform höher als bei der klassischen PBC. Das Serumcholesterin erreicht bei der Mischform sowohl im Früh- als auch im Spätstadium nicht so hohe Werte wie bei der PBC, dagegen kommt es zu einer stärkeren Zunahme der gamma-Globuline bei der Mischform als bei der PBC. Alle drei Immunglobulin-Klassen können erhöht sein. Keine signifikanten Unterschiede findet man bei den Immunglobulinen vom IgM-Typ, dagegen ist eine zusätzliche Erhöhung der IgG-Immunglobuline typisch für die Mischform. Auch eine Erhöhung der IgA-Immunglobuline ist bei der Mischform häufiger als bei der PBC.

Bei der Mischform treten alle Antikörper mit höherer Frequenz und in höheren Titerstärken auf als bei der klassischen PBC. Signifikante Unterschiede findet man bei den Antikörpern gegen Herz-ATPase in der KBR, gegen Herz-ATPase-IgM (FIAX), gegen PBC-Antigen II, gegen glatte Muskulatur (Antiaktin-IgG) und gegen Herz-SMPs-IgG, die mit Nagarse behandelt worden sind. Bei der Mischform ist ein Ikterus im Frühstadium signifikant häufiger als bei der PBC, dagegen tritt bei der PBC im Spätstadium ein Ikterus häufiger auf als bei der Mischform im Spätstadium. Eine Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit findet man bei der Mischform häufiger als bei der PBC, dagegen bestehen bei der Angabe von Oberbauchbeschwerden keine signifikanten Unterschiede. Eine Hepatomegalie wird im Frühstadium bei der Mischform häufiger als bei der PBC gefunden. Xanthome der Haut treten vor allem bei der PBC auf, ein Sicca-Syndrom konnte bei der Mischform nicht gefunden werden.

Die Mischform stellt eine Subgruppe innerhalb der cholestatisch verlaufenden Lebererkrankungen mit Nachweis von AMA dar. Sie zeigt neben den klinischen, serologischen und histologischen Befunden, die typisch für die PBC sind, auch Merkmale der CAH.
Eine immunsupressive Therapie im Frühstadium mit Kortikosteroiden allein oder in Kombination mit Azathioprin führt zu einem Rückgang der alkalischen Phosphatase, der Transaminasen, der gamma-Globuline und der Immunglobuline vom IgG- und IgA-Typ. Nicht beeinflußt werden die IgM-Immunglobuline. Das Bilirubin steigt trotz immunsuppressiver Therapie im weiteren Verlauf an.
Die Komponente der chronisch destruierenden nichteitrigen Cholangitis wird durch diese Therapie nicht beeinflußt.
Im Spätstadium ist die Indikation zu einer Therapie mit D-Penicillamin zu prüfen.

Literaturverzeichnis

1. Addison T, Gull W.: On a certain affection of the skin-vitiligoidea-a plana b tuberosa. Guy's Hosp. Rep. 7: 265-277 (1851).

2. Ahrens E.H., Payne M.A., Kunkel H.G. et al.: Primary biliary cirrhosis. Medicine 29: 299-364 (1950).

3. Alarcon-Segovia D, Diaz-Jouanene A., Fishbein E.: Features of Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis. Ann. Intern. Med. 79: 31-36 (1973).

4. Atkinson M., Nordin B.E.C., Sherlock S.: Malabsorption and bone disease in prolonged obstructive jaundice. Q. J. Med. 25: 299-312 (1956).

5. Baum B., Berg P.A.: The complex nature of mitochondrial antibodies and their relation to primary biliary cirrhosis. Seminars in liver disease Vol. 1 No. 4, 309 (1981).

6. Berg P.A., Roitt I.M., Doniach D., Horne R.W.: Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. III. Charakterization of the inner-membrane complement fixing antigen. Clin. Exp. Immunol. 4, 511 (1969).

7. Berg P.A., Sayers T., Wiedmann K.H., Klöppel G., Lindner H.: Serological classification of chronic cholestatic liver disease by the use of two different types of anti-mitochondrial antibodies. Lancet II, 1329 (1980).

8. Berg P.A., Homberg J.C., Bottazzo G.F., Doniach D.: Clinical significance of mitochondrial antibodies in relation of liver disease. Lancet II, 804 (1981).

9. Berg P.A., Baum H.: Serology of primary biliary cirrhosis. Springer Seminars Immunopathol. 3, 355-373 (1980).

10. Berg P.A.: Klinik und Immunologie der autoimmunen chronisch aktiven Hepatitis und der primär biliären Zirrhose. Immun. Infekt. 10, 3-14 (1982).

11. Bloomer J.R., Ghent C.N.: Management of the intractable cholestasis of primary biliary cirrhosis. Seminars in liver disease Vol. 1, No. 4, 345 (1981).

12. Christensen E., Crowe J., Doniach D., Popper H., Ranek L., Rodés J., Tygstrup N., Williams R.: Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis, based on an analysis of 236 patients. Gastroenterology 78: 236 (1980).

13. Christoffersen P., Poulsen H., Scheuer P.J.: Abnormal bile duct epithelium in chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. Hum. Path. 3, 227 (1972).

14. Clarke A.K., Galbraith R.M., Hamilton E.B.D., Williams R.: Rheumatic disorders in primary biliary cirrhosis. Ann. Rheum. Dis. 37: 42-47 (1978).

15. Dauphinee J.A., Sinclair J.C.: Primary biliary cirrhosis. Can. Med. Assoc. J. 61: 1-6 (1949).

16. Doniach D., Walker J.G.: A unified concept of autoimmune hepatitis. Lancet I: 813 (1969).

17. Doniach D., Walker J.G.: Mitochondrial antibodies (AMA). Gut 15: 664 (1974).

18. Epstein O., Thomas H.C., Sherlock S.: Primary biliary cirrhosis is a dry gland syndrome with features of chronic graft-versus-host disease. Lancet I: 1166 (1980).

19. Epstein O., Jain S., Lee R.G., Boss A.M., Cook D.G., Scheuer P.J., Sherlock S.: D-Penicillamin treatment improves survival in primary biliary cirrhosis. Lancet I: 1275 (1981).

20. Flemig R.C., Ludwig J., Dickson E.R.: Asymptomatic primary biliary cirrhosis. Presentation, histology and results with D-penicillamin. Mayo Clin. Proc. 53: 587 (1978).

21. French S.W., Davies P.L.: Ultrastructural localization of actin-like filaments in rat hepatocytes. Gastroenterology 68: 765-774 (1975).

22. Geubel A.P., Baggenstoss A.H., Summerskill W.H.: Response to treatment can differentiate chronic active liver diseases with cholangitic features from the primary biliary cirrhosis syndrome. Gastroenterology 71: 444 (1976).

23. Hanot V.: Étude sur une forme de cirrhose hypertrophique du foie (cirrhose hypertrophique avec ictere chronique) These de Paris, Faculté de Médicine, Université de Paris 155 (1875).

24. Hirata A.A., Melntyre F.C., Terasaki P.I., Mittal K.K.: Cross-reactions between human transplantation antigens and bacterial lipopolysaccharides. Transplantation 15: 441 (1973).

25. Hunt A.H., Parr R.M., Taylor D.M., Trott N.G.: Relation between cirrhosis and trace metal content of liver: with special reference to primary biliary cirrhosis and copper. Br. Med. J. 2: 1498-1501 (1963).

26. Jain S., Scheuer P.J., Samourian S., et al.:
A controlled trial of D-penicillamin therapy in primary biliary cirrhosis. Lancet I: 831 (1977).

27. Jones E.A., Frank M.M., Jaffe C.J., Vierling J.M.:
Primary biliary cirrhosis and the complement system.
Ann. Intern. Med. 90, 72 (1979).

28. Kapelmann B., Schaffner F.: The natural history of primary biliary cirrhosis.
Seminars in liver disease Vol. 1, No. 4, 273 (1981).

29. Klöppel G., Dammermann R., Lindner H., Berg P.A.:
Zur Pathohistologie von Mischformen der chronisch aggressiven Hepatitis und der primär biliären Leberzirrhose. Verh. Dtsch. Ges. Path. 60: 483 (1976).

30. Klöppel G., Seifert G., Lindner H., Dammermann R., Sack H.J., Berg P.A.: Histopathological features in mixed types of chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. Correlations of liver histology with mitochondrial antibodies of different specifity.
Virchows Arch. Path. Anat. and Histol. 373: 143 (1977).

31. Klöppel G., Schulte H.-D., Kirchhof M. und Berg P.A.:
Granulomatös-destruierende nicht eitrige Cholangitis und primär biliäre Zirrhose: Korrelation zwischen histologischen und klinischen Parametern.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 64: 317-322 (1980).

32. Klöppel G., Kirchhof M., Berg P.A.: Natural course of primary biliary cirrhosis: A morphological, clinical and serological analysis of 103 cases.
Liver 2: 141-151 (1982).

33. Koch G.L.E., Smith M.J.: An association between actin and the major histocompatibility antigen H-2. Nature 273: 274-278 (1978).

34. Lee R.G., Epstein O., Jauregui H., Sherlock S., Scheuer P.J.: Granulomas in primary biliary cirrhosis: A prognostic feature. Gastroenterology 81: 983-986 (1981).

35. Long R.G., Meinhard E., Skinner R.K., et al: Clinical, biochemical and histological studies of osteomalacia, osteoporosis and parathyroid function in chronic liver disease. Gut 19: 85-90 (1978).

36. Lüders C,J., Kruck P., Henning D., Look D.: Histologische und klinische Untersuchungen zur Differentialdiagnose der aggressiven chronischen Hepatitis und der primär biliären Leberzirrhose. Zeitschr. Gastroenterologie 12: 467 (1974).

37. Mackay I.R., Ritts D.E.: WHO handbook of immunological techniques. WHO Geneva. (1979).

38. MacSween R.N.M., Berg P.A.: Autoimmune diseases of the liver. In Ferguson A., MacSween R.N.M. (Eds.): Immunological aspects of the liver and gastointestinal tract. MTR-Press, Lancester p. 346 (1976).

39. MacSween R.N.M., Sumithran E.: Histopathology of primary biliary cirrhosis. Seminars in liver disease Vol. 1 No. 4, 282 (1981).

40. McFarlane I.G., Wojcicka B.W., Zucker G.M., Eddlestone A.L.W.F., Williams R.: Purification and characterization of human liver-specific membrane lipoprotein (LSP) Clin. Exp. Immunol. 27: 381 (1977).

41. Munoz L.E., Thomas H.C., Scheuer P.J., Doniach D., Sherlock S.: Is mitochondrial antibody diagnostic of primary biliary cirrhosis? Gut 22: 136-140 (1981).

42. Neuberger J., Portmann B., Macdougall B.R.D., Calne R.Y., Williams R.: Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. N. Engl. J. Med. 306: 1-4 (1982).

43. Pareś A., Bruguera M., Rimola A., et al.: Renal tubular acidosis in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 80: 681-686 (1981).

44. Paronetto F., Schaffner F., Popper H.: Antibodies to cytoplasmic antigens in primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis. J. Lab. Clin. Med. 69: 979 (1967).

45. Popper H., Schaffner F.: Non suppurative destructive cholangitis and chronic hepatitis. In: Popper H., Schaffner F. (Eds.): Progress in Liver Diseases, Vol. 3 (Grune and Stratton: New York) : 336 (1970).

46. Popper H.: The problem of histologic evaluation of primary biliary cirrhosis. Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol. 379: 99-102 (1978).

47. Popper H., Paronetto F.: Clinical, histological and immunologic features of primary biliary cirrhosis. Springer Semin. Immunopathol. 3: 339 (1980).

48. Rodes J., Bruguera M., Bordas J., Teres J.: Chronic active hepatitis with features of primary biliary cirrhosis. Lancet I: 1184 (1971).

49. Rubin E., Schaffner F., Popper H.: Primary biliary cirrhosis. Chronic non-suppurative destructive cholangitis. Am. J. Pathol. 46: 387-407 (1965).

50. Ruckstuhl P., Cueni B., Schmid M.: Chronisch aggressive Hepatitis in Kombination mit chronisch destruierender nicht-eitriger Cholangitis (sog. PBC). Schweiz. Med. Wschr. 101: 741 (1971).

51. Sayers T., Wiedmann K.H., Berg P.A.: Demonstration of a trypsin insensitive subcellular antigen as a marker reacting only with sera from a subgroup of patients with cholestatic liver disease. Immunobiology Abstract. New York, Gustav Fischer Verlag 156: 195 (1979).

52. Sayers T., Kirchhof M., Stechemesser E., Klöppel G., Berg P.A.: Nachweis komplementbindender Anti-ATPase-Antikörper in Seren von Patienten mit primär biliärer Zirrhose. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 86: 795 (1980).

53. Sayers T., Leoutsakos A., Berg P.A., Baum H.: Antimitochondrial antibodies (AMA) in primary biliary cirrhosis. I. Separation of the PBC antigen activity from the mitochondrial ATPase activity. J. Bioenerg. Biomemr. Vol. 13, Nos. 5/6 (1981).

54. Schaffner F.: Primary biliary cirrhosis as a collagen disease. Postgrad. Med. 65: 97-102 (1979).

55. Scheuer P.J.: Primary biliary cirrhosis. Proc. Roy. Soc. Med. 60: 1257 (1967).

56. Schultheiß H.P., Klingenberg M.: Der ADP-, ATP-Carrier der Mitochondrien als organspezifisches Antigen bei Autoimmunerkrankungen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 87: 1145 (1981).

57. Schussler G.C., Schaffner F., Korn F.: Increased serum thyreoid hormone binding and decreased free hormone in chronic liver disease. N. Engl. J. Med. 299: 510 (1978).

58. Sherlock S.: Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). Gastroenterology 37: 574 (1959).

59. Sherlock S.: The presentation of 100 patients with primary biliary cirrhosis. In Schaffner F., Sherlock S., Leevy C.M.: The liver and its diseases. Intern. Med. Book Corp. (1974).

60. Sherlock S.: Treatment and prognosis of primary biliary cirrhosis. Semin. in liver disease Vol. 1, No. 4, 354 (1981).

61. Smith M.G.M., Williams R., Doniach D., Calne R.Y.: Effect of orthotopic liver transplantation on serum autoantibodies. Lancet II: 1006 (1971).

62. Stechemesser E., Berg P.A.: Differential diagnosis of cholestatic liver disease using a complement fixing PBC and mixed form specific subcellular antigen. Immunobiology Abstract. New York, Gustav Fischer Verlag 156: 196 (1979).

63. Thomas H.C., Potter B.J., Sherlock S.: Is primary biliary cirrhosis an immune complexe disease? Lancet II: 1261 (1977).

64. Thomas H.C., Epstein O.: Pathologic mechanisms in primary biliary cirrhosis. Springer Semin. Immunopathol. 3: 375-384 (1980).

65. Walker J.G., Doniach D., Roitt I.M., Sherlock S.: Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. Lancet I: 827 (1965).

66. Wands J.R., Dienstag J.L., Bhan A,K., Feller E.R., Isselbacher K.J.: Circulating immune complexes and complement activation in primary biliary cirrhosis. N. Engl. J. Med. 298: 233 (1978).

67. Weckenmann U., Weber P., Klöppel G., Stechemesser E., Berg P.A.: Nachweis von Antikörpern gegen ein cytoplasmatisches Antigen bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose (PBC) und ihre Bedeutung im Hinblick auf Krankheitsaktivität und Prognose. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.(1982) (im Druck).

68. Wiedmann K.H., Melms A., Berg P.A.: Antiaktin-Antikörper vom IgG- und IgM-Typ bei hepatischen und nichthepatischen Erkrankungen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. (1982) (im Druck).

69. Zimmermann K., Cueni B., Schmid M.: Kombinationsform chronisch aggressive Hepatitis / primär biliäre Zirrhose. Schweiz. Med. Wschr. 107: 1749 (1977).

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. P.A. Berg, für die freundliche Unterstützung, die er mir jederzeit zuteil werden ließ, bedanken. Seine Fähigkeit, andere Menschen für eine Aufgabe begeistern zu können, half sehr, schwierige Situationen zu meistern.

Herrn Dipl. biochem. Ernst Stechemesser danke ich für die vielen serologischen Untersuchungen.
Mit einer unermüdlichen Hilfsbereitschaft stand er bei allen Fragen zur Seite.

Von allen Mitarbeitern des Immunpathologischen Labors möchte ich zwei besonders hervorheben:
Frl. cand. med. Reinhild Klein stellte die mit enormem Fleiß gewonnenen Ergebnisse aus dem FIAX über SMPs und ATPase zur Verfügung.
Von Herrn cand. med. Jan Bartel stammen die Untersuchungen auf Immunkomplexe.

Frl. Jutta-Martina Stoerl danke ich für das mühsame Zeichnen der Krankheitsverläufe.

Meiner Mutter danke ich für die Reinschrift des Manuskripts.

Meinem Vater möchte ich für die finanzielle Unterstützung danken.

Lebenslauf

Am 8.7.1955 wurde ich, Joachim Strienz, als Sohn des Willi Strienz und der Anneliese Strienz, geb. Bürgle in Stuttgart geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Eislingen/Fils von April 1962 bis April 1966 und nach Bestehen der Aufnahme-Prüfung wechselte ich auf das Hohenstaufen-Gymnasium in Göppingen über, wo ich im Juni 1974 das Abitur ablegte.

Vom 1. Juli 1974 bis 30. September 1975 leistete ich den Wehrdienst als Sanitäter ab.

Vom Wintersemester 1975/76 bis Sommersemester 1976 war ich in Chemie, ab Wintersemester 1976/77 bis Wintersemester 1977/78 in Biochemie an der Universität Tübingen immatrikuliert. Folgende Vordiplom-Prüfungen habe ich mit Erfolg abgelegt: Physik, Zoologie, Botanik, Anatomie und anorganische Chemie.

Vom Sommersemester 1978 ab studierte ich Medizin an der Ruhr-Universität Bochum und bestand im März 1979 in Tübingen das Physikum. Den 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestand ich im März 1980, den 2. Abschnitt im März 1982. Während des Praktischen Jahres vom 18. Oktober 1982 bis 18. September 1983 war ich am Diakonissen-Krankenhaus Stuttgart bzw. Olgahospital in Stuttgart. Das Medizinische Staatsexamen legte ich am 28.10.1983 ab.